

**ÉVALUATION DE LA PERTINENCE
DU DÉPISTAGE NÉONATAL
DU DÉFICIT IMMUNITAIRE
COMBINÉ SÉVÈRE (SCID)**

Fiche synthèse de l'avis produit
par l'Institut national d'excellence
en santé et en services sociaux

Mai 2022

Cette fiche synthèse est une publication de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Il s'agit d'un abrégé de l'avis intitulé *Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal du déficit immunitaire combiné sévère (SCID)* publié en mai 2022. Ce document peut être consulté dans la section [Publications](#) du site Web de l'[INESSS](#).

Équipe de production scientifique

Direction de l'évaluation et de la pertinence des modes d'intervention en santé

Auteurs principaux

Julie Brunet, Ph. D.
Joël Brabant, M. Sc.

Coordonnateurs scientifiques

Julie Lessard, Ph. D.
Stéphane Gilbert, Ph. D.
Cédric Jehanno, M. Sc., MBA

Directrice adjointe, volets scientifique et transversal

Ann Lévesque, Ph. D.

Directrice

Catherine Truchon, Ph. D., M. Sc. Adm.

Transfert de connaissances

Bureau – Méthodologies et éthique

Professionnelle scientifique

Geneviève Corriveau, M. Sc.

Conseillère en design graphique

Jocelyne Guillot, B.A.

Coordonnatrice

Renée Latulippe, M.A.

CONTEXTE

Le déficit immunitaire combiné sévère (SCID)

Le déficit immunitaire combiné sévère est une catégorie d'immunodéficience primaire qui comprend un ensemble de maladies génétiques très sévères, caractérisées par une production insuffisante de lymphocytes T périphériques fonctionnels chez le nouveau-né. Le déficit immunitaire combiné sévère peut être causé par un large spectre de mutations dans différents gènes qui participent au développement et au fonctionnement des cellules immunitaires du système adaptatif (lymphocytes T et B principalement). Une majorité de cas de ce déficit immunitaire sont sporadiques, sans antécédents familiaux reconnus.

La prévalence mondiale du SCID serait d'environ 1 naissance vivante sur 50 000, bien qu'il y ait des différences régionales. La prévalence de la maladie est incertaine au Québec, et les experts estiment traiter un à deux cas par an.

Le déficit immunitaire combiné sévère se manifeste habituellement au cours des premiers mois de vie par des conditions et signes non spécifiques, comme des infections sévères dues à des organismes opportunistes, un retard staturo-pondéral ou de la diarrhée chronique. Tous les enfants atteints de ce déficit immunitaire et qui n'ont pas été pris en charge meurent le plus souvent avant l'âge d'un à deux ans à la suite d'une infection.

Test de dépistage : faisabilité démontrée et perspective parentale positive

Le test de dépistage néonatal le plus courant pour dépister le déficit immunitaire combiné sévère est réalisé à partir d'un échantillon de sang (prélevé au talon du nouveau-né) et séché sur papier buvard. Ce test applique la technique de quantification des cercles d'excision des récepteurs des lymphocytes T avec laquelle il est possible de détecter la présence d'un nombre anormalement bas de cellules T *naïves* en période néonatale. Ce test, communément appelé « test TREC », est un des premiers

tests moléculaires de dépistage néonatal. Plusieurs pays et programmes de dépistage néonatal du déficit immunitaire combiné sévère à travers le monde utilisent le test TREC. Avec ce test, l'identification de cas de lymphopénie à lymphocytes T non SCID pour lesquels l'évaluation et le traitement ne sont pas standardisés est à prévoir. La perspective parentale recensée dans la littérature et celle d'une représentante d'association de patients, parents et proches aidants étaient d'accord avec le dépistage néonatal du déficit immunitaire combiné sévère.

Modalités diagnostiques et thérapeutiques : agir tôt pour un meilleur pronostic

En cas de suspicion de déficit immunitaire combiné sévère après un dépistage ou un repérage clinique, des tests complémentaires sont nécessaires pour établir le diagnostic. La cytométrie de flux est la méthode diagnostique de choix alors que l'identification du variant génétique en cause n'est pas une condition préalable au diagnostic ou au choix du traitement, mais elle peut les faciliter et donner une indication du pronostic.

Les personnes atteintes ou chez qui on suspecte le déficit immunitaire combiné sévère devraient être protégées des infections par des mesures d'hygiène, recevoir un traitement de remplacement d'IgG et un traitement antibiotique prophylactique contre les infections opportunistes. Une fois le diagnostic établi, il faut éviter les infections, en particulier celles qu'il peut être difficile d'éradiquer, comme le cytomégalovirus et la varicelle. Aucun vaccin vivant atténué ne devrait être administré à des bébés atteints de ce déficit immunitaire, ni en période prétransplantation, ni à court terme en post-transplantation.



Efficacité du test de dépistage et du traitement : l'âge comme facteur clé

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques constitue le principal traitement curatif. Plusieurs études apportent des éléments de preuve indirecte de l'efficacité du dépistage, soit l'efficacité d'un repérage précoce pour améliorer la survie. D'autres études font état d'une meilleure survie des bébés atteints de déficit immunitaire combiné sévère lorsque la transplantation est réalisée avant l'âge de 3,5 mois par rapport aux enfants chez qui elle a été faite à un âge plus avancé. La survie peut être très bonne même avec un donneur autre qu'apparenté compatible chez les bébés qui ont reçu le diagnostic avant la survenue d'infections. L'âge au moment de la transplantation et les antécédents d'infections seraient des facteurs clés d'un bon pronostic.

Sécurité du test de dépistage : équilibre positif entre les avantages et les inconvénients

Des risques psychosociaux liés au diagnostic du déficit immunitaire combiné sévère et à la détection de faux positifs, de conditions non SCID et autres découvertes fortuites sont possibles avec le dépistage néonatal de ce déficit immunitaire. Toutefois, le surdiagnostic semble la plupart du temps évité, car tous les cas de bébés chez qui la lymphopénie à lymphocytes T est reconnue doivent être suivis jusqu'au rétablissement de l'immunité, qu'il s'agisse de lymphopénie à lymphocytes T syndromique, secondaire ou idiopathique. Enfin, l'utilisation de l'ADN pour ce test peut causer

de l'anxiété chez des parents. Cependant, comme le test est fait de manière ciblée, cela limite les enjeux d'ordre éthique comme ceux soulevés par le séquençage du génome ou de l'exome entier.

MANDAT ET MÉTHODOLOGIE

Le ministère de la Santé et des Services sociaux a mandaté l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) afin qu'il évalue la pertinence du dépistage néonatal du déficit immunitaire combiné sévère dans le contexte québécois actuel.

Pour réaliser ce mandat, une recherche approfondie de la littérature scientifique a été menée dans plusieurs bases de données, sans limitation quant au devis d'études et avec l'inclusion de littérature grise pour tous les aspects évalués – problématique de santé, performance du test de dépistage, efficacité du test de dépistage et du traitement, innocuité, aspect éthique du dépistage, enjeux organisationnels et aspect économique du dépistage. Des données contextuelles et expérientielles ont été recueillies auprès de professionnels et professionnelles qui exercent en pédiatrie (pédiatre, immunologue et néonatalogiste) et en génétique médicale de même qu'auprès d'une représentante d'association de patients et de parents ou de proches aidants d'enfants souffrant du déficit immunitaire combiné sévère ainsi que par une collecte de données clinico-administratives. Une appréciation quant à la transférabilité des résultats des études économiques recensées au contexte clinique québécois ainsi qu'une analyse d'impact budgétaire ont également été effectuées.



PRINCIPAUX CONSTATS

Un pronostic sombre chez les enfants non traités

- Tous les enfants non traités atteints d'un déficit immunitaire combiné sévère ont un pronostic sombre et décèdent le plus souvent avant l'âge d'un à deux ans.

Une prise en charge urgente nécessaire

- Une suspicion de déficit immunitaire combiné sévère devrait être considérée comme une condition clinique urgente, et la réduction de l'errance diagnostique est importante pour obtenir un traitement le plus rapidement possible. Le diagnostic en temps opportun constitue un enjeu critique pour les nouveau-nés atteints.

Un test de dépistage fiable et validé existe

- Le test TREC aurait le potentiel d'améliorer la détection du déficit immunitaire combiné sévère avant que le bébé ne contracte une infection.
- La sensibilité du test TREC pour le dépistage du déficit immunitaire combiné sévère est très élevée, la spécificité et le taux de *référence* sont plutôt variables alors que la valeur prédictive positive est généralement faible.
- L'identification par le test TREC de lymphopénies à lymphocytes T non SCID confirme l'importance de l'établissement d'une valeur seuil adaptée à la population pour limiter ces cas qui seraient beaucoup plus nombreux que les cas de déficit immunitaire combiné sévère.

Un dépistage sécuritaire

- Des risques psychosociaux liés à la détection de faux positifs existent, comme dans tout autre dépistage néonatal, mais les tests imposés aux bébés qui présentent un résultat faux positif au dépistage ne sont généralement pas très invasifs.

Des traitements sont disponibles

- Il existe différents traitements de soutien qui prolongent la survie ainsi que des traitements curatifs, dont le traitement de référence est la transplantation de cellules souches hématopoïétiques.
- Selon un consensus d'experts, le traitement curatif serait plus efficace lorsque la transplantation est réalisée avant l'âge de 3,5 mois et si l'enfant n'a pas développé d'infection préalable.

Une offre de dépistage équitable et une plateforme multifonctionnelle

- En contexte d'incertitude concernant la prévalence réelle du déficit immunitaire combiné sévère au Québec, une offre de dépistage à tous les nouveau-nés québécois semble un choix équitable.
- Une fois installée, la plateforme de PCR quantitatif requise pour ce test pourrait servir au dépistage d'autres maladies. Les ressources humaines et matérielles nécessaires pour réaliser le test de dépistage du déficit immunitaire combiné sévère seraient potentiellement les mêmes que celles qui servent au dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale, laquelle a reçu une recommandation favorable de l'INESSS.

Un ratio d'efficacité inférieur aux seuils acceptés

- Selon les résultats des analyses de l'efficacité recensées dans la littérature, lesquels ont été jugés transférables au contexte clinique québécois, le dépistage néonatal du déficit immunitaire combiné sévère serait associé à des ratios d'efficacité (ratio coût-efficacité incrémental ou ratio coût-utilité incrémental) inférieurs aux seuils d'efficacité habituellement acceptés.
- L'ajout du déficit immunitaire combiné sévère à la plateforme du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin pourrait entraîner des dépenses additionnelles de 935 000 \$ sur 3 ans.
- Le traitement précoce par rapport au traitement tardif du déficit immunitaire combiné sévère serait associé à une baisse importante de l'utilisation de plateaux techniques coûteux comme les soins intensifs.



RECOMMANDATIONS DE L'INESSS

L'INESSS recommande l'ajout du dépistage du déficit immunitaire combiné sévère à la plateforme sanguine du Programme québécois de dépistage néonatal.

En tenant compte des éléments suivants :

- La nécessité pour le centre fiduciaire d'établir des normes de performance pour ce test et une valeur seuil du test TREC qui serait adaptée à la population afin de limiter le repérage de lymphopénies à lymphocytes T non SCID.
- La divulgation de la découverte fortuite de maladies incurables parfois repérées par le test TREC, comme l'ataxie télangiectasie, devrait être encadrée.
- Les nouveau-nés prématurés ainsi que ceux admis aux unités de soins intensifs néonataux devraient également être soumis au dépistage avant leur congé de l'hôpital, et un algorithme spécifique pour ces bébés devrait être élaboré.
- L'administration du vaccin vivant atténué bacille Calmette-Guérin (BCG) contre la tuberculose aux nouveau-nés des communautés du Nunavik devrait être reportée de quelques semaines pour permettre l'obtention des résultats du dépistage du déficit immunitaire combiné sévère.
- La diffusion d'information sur la maladie et sur le test de dépistage devrait être favorisée pour atténuer la crainte d'un dépistage de nature moléculaire dans la population générale, et en particulier chez les futurs parents.



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss@inesss.qc.ca
inesss.qc.ca

