



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

RECOMMANDER  
LES BONNES PRATIQUES

---

ARGUMENTAIRE

**Évaluation *a priori* de  
l'extension du dépistage  
néonatal au déficit  
immunitaire combiné sévère  
par la technique de  
quantification des TREC<sub>s</sub> en  
population générale en  
France**

Validé par le Collège le 20 janvier 2022

---

# Descriptif de la publication

Titre	<b>Évaluation <i>a priori</i> de l'extension du dépistage néonatal au déficit immunitaire combiné sévère par la technique de quantification des TRECs en population générale en France</b>
Méthode de travail	Recommandation de santé publique
Objectifs)	Évaluer l'opportunité d'intégrer le DICS au programme du dépistage néonatal
Cibles concernées	Pédiatres, immunologistes, personnel de santé entourant la naissance
Demandeur	Direction générale de la Santé
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Andrea LASSERRE, Pascale ZAGURY
Recherche documentaire	Emmanuelle BLONDET, Sylvie LASCOLS, Yasmine LOMBRY
Auteurs	Anne DOUSSIN, Salah GHABRI, Andrea LASSERRE, Patricia MINAYA-FLORES, Michèle MORIN-SURROCCA, Pascale ZAGURY
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site <a href="https://dpi.sante.gouv.fr">https://dpi.sante.gouv.fr</a> . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	20 janvier 2022
Actualisation	
Autres formats	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Haute Autorité de santé – Service communication information  
5, avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00  
© Haute Autorité de santé – janvier 2022– ISBN : : 978-2-11-162704-8

# Sommaire

---

<b>Synthèse</b>	<b>5</b>
<b>1. Contexte</b>	<b>10</b>
1.1. Le dépistage néonatal en France	10
1.2. Quelle place pour le dépistage du DICS en France ?	11
<b>2. Objet du travail</b>	<b>12</b>
2.1. Cibles du rapport	12
<b>3. Méthodologie</b>	<b>13</b>
3.1. Constitution du groupe de travail	13
3.2. Périmètre de l'évaluation	14
3.3. Questions hors champ de l'évaluation	14
3.4. Étude pilote DEPISTREC	15
3.5. Données du registre CEREDIH	17
3.6. Recherche documentaire	18
3.7. Critères d'évaluation	20
<b>4. Revue des critères d'évaluation</b>	<b>22</b>
4.1. Maladie : histoire naturelle et épidémiologie	22
4.1.1. Étiologie du DICS	22
4.1.2. Situations cliniques à TREC indétectables	24
4.1.3. Épidémiologie	25
4.1.3.1. Incidence à la naissance des maladies à l'étranger	25
4.1.3.2. Incidence du DICS en France	27
4.1.4. Conclusion sur la maladie : histoire naturelle et épidémiologie	28
4.2. Test de dépistage : performances du test TREC	29
4.2.1. Taux de rappel	34
4.2.2. Conclusion sur la performance du test de dépistage	36
4.3. Modalités diagnostiques	37
4.3.1. Conclusion sur le diagnostic	38
4.4. Modalités thérapeutiques et efficacité d'un traitement précoce	39
4.4.1. Greffe de cellules souches hématopoïétiques	39
4.4.1.1. Survie et intérêt de la précocité de la greffe	40
4.4.1.2. Données de survie en Europe (registre ESID)	43
4.4.1.3. Données de survie en France (registre CEREDIH)	44
4.4.1.4. Bénéfice du diagnostic rapide et de la greffe précoce d'après les pédiatres responsables du registre du CEREDIH	46

4.4.1.5. Survie dans l'étude DEPISTREC	48
4.4.2. Évènements cliniques post-transplantation lors du suivi	52
4.4.3. Thérapie génique	52
4.4.4. Conclusion sur l'efficacité d'un traitement précoce	54
4.5. Bénéfice du dépistage du DICS à l'étranger	56
4.5.1. État des lieux des programmes de dépistage néonatal du DICS à l'étranger	56
4.5.2. Bilan du dépistage du DICS à la naissance dans les différents pays	57
4.5.3. Conclusion sur l'efficacité du dépistage néonatal du DICS à l'étranger	61
4.6. Évaluation économique	62
4.6.1. Études réalisées dans le cadre du DNN du DICS à l'étranger	62
4.6.2. Focus sur la revue de l'Université de Sheffield	65
4.6.3. Transposabilité des résultats des études économiques internationales au contexte français	69
4.6.4. Évaluations économiques réalisées en France	72
○ Étude de Clément <i>et al.</i> , 2015	72
○ Étude pilote DEPISTREC : résultats de l'analyse médico-économique	72
4.6.5. Conclusion concernant les coûts et l'efficience	75
4.7. Enjeux organisationnels	76
4.7.1. Conclusion sur les enjeux organisationnels	80
4.8. Enjeux éthiques	81
4.8.1. Les enjeux du dépistage du DICS pour l'enfant dépisté	82
4.8.2. Les enjeux du dépistage pour l'entourage familial	85
4.8.3. Les enjeux du dépistage pour la collectivité	86
4.8.4. Conclusions sur les aspects éthiques	89
<b>➔ 5. Discussion et recommandations</b>	<b>90</b>
<b>Table des annexes</b>	<b>94</b>
<b>➔ Références bibliographiques</b>	<b>114</b>
<b>Participants</b>	<b>127</b>
<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>129</b>

# Synthèse

Ce travail avait comme objectif d'évaluer la pertinence de l'inclusion du déficit immunitaire combiné sévère (DICS) dans le programme national du dépistage néonatal.

À la demande de la direction générale de la Santé, la présente évaluation devait s'appuyer sur les résultats de l'étude pilote DEPISTREC menée par le CHU de Nantes dans 48 maternités en France entre 2014 et 2017. Il s'agissait d'une étude multicentrique, prospective, comparative, ouverte et non randomisée, qui a comparé deux groupes d'enfants : ceux *dépistés* à la naissance par le test de quantification des TRECs (*T-cell receptor excision circles*) à partir d'une goutte de sang séchée sur papier buvard ( $n = 190\,517$  enfants) et un groupe de *témoins* constitué de 28 enfants porteurs d'un DICS diagnostiqué durant la période d'étude et n'ayant pas bénéficié du dépistage. Cependant, cette étude n'a pas permis de conclure sur le bénéfice clinique ni économique du dépistage du DICS à la naissance. L'évaluation a donc été conduite en s'appuyant sur les données du registre CEREDIH, l'analyse de la littérature scientifique et l'expérience des pays qui ont mis en place ce dépistage.

Le DICS, groupe de maladies rares mais extrêmement graves, recouvre un large spectre de maladies génétiques caractérisées par un déficit profond de l'immunité cellulaire et humorale entraînant une prédisposition élevée aux infections graves (lors d'une exposition à un agent infectieux, notamment lors de l'allaitement ou d'une injection d'un vaccin vivant atténué).

Généralement asymptomatique à la naissance, il existe une période préclinique au cours de laquelle le DICS peut être décelé et pris en charge. Son diagnostic repose sur une lymphopénie T profonde ( $< 1\,500$  lymphocytes T/ $\mu\text{L}$ ).

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), traitement de référence, apparaît donc comme une urgence vitale. L'âge du nouveau-né au moment de la greffe et l'absence d'infections sont des facteurs pronostiques de survie globale identifiés, le risque infectieux augmentant avec l'âge du nourrisson.

Sans traitement, la plupart des enfants décèdent d'infections dans la première année de vie. Le dépistage du DICS à la naissance permettrait d'éviter l'errance diagnostique des enfants atteints, de poser un diagnostic rapidement et de mettre en place une prise en charge thérapeutique appropriée (prophylaxie des infections avec mise en œuvre de l'isolement, antibioprophylaxie, antiviraux, antifongiques et recherche du greffon puis greffe de CSH).

Ce déficit peut être détecté à la naissance par le test de quantification des TRECs dont la faisabilité technique en France a été démontrée par l'étude DEPISTREC avec des paramètres de performance comparables à ceux des programmes nationaux étrangers (au seuil inférieur à 21 copies TREC/ $\mu\text{L}$ ). Cependant ce test détectera aussi d'autres lymphopénies profondes non DICS.

Tout test de dépistage TREC positif ( $< 21$  copies TREC/ $\mu\text{L}$ ) est suivi par un test de confirmation diagnostique par cytométrie de flux. Si le diagnostic de lymphopénie T est confirmé, une étude génétique, pour identifier le type d'anomalie moléculaire, est réalisée.

L'intérêt du dépistage à la naissance est conditionné par la rapidité de la prise en charge de l'enfant avant la survenue d'infections.

En effet, les bilans des différents programmes étrangers ont montré que la mise en place de ce dépistage impose l'obtention rapide des résultats (dépistage et diagnostic) et une organisation optimale de la prise en charge pour que l'enfant puisse être greffé avant 3,5 mois de vie. Toutefois, des études récentes montrent qu'un parcours de prise en charge performant ne suffit pas toujours à éviter les infections, en particulier à cytomégalovirus (CMV), qui peuvent survenir à tout moment (en attendant

le diagnostic, en attendant la greffe ou au moment de recevoir le greffon), ce qui plaide en faveur de la réalisation de la greffe le plus tôt possible **avec un objectif à deux mois de vie de l'enfant**.

Les études économiques réalisées à l'international semblent indiquer que le dépistage néonatal du DICS est coût-efficace, notamment le modèle développé par l'Université de Sheffield pour le Royaume-Uni, avec un RDCR inférieur au seuil de disposition à payer de 20 000 £/QALY. Ces résultats n'ont pu être retrouvés en France du fait de l'insuffisance des données disponibles. Toutefois, les données françaises semblent du même ordre de grandeur que les paramètres du modèle anglais, ce qui permettrait de considérer que le résultat de coût-efficacité de celui-ci serait transposable à la situation française. Enfin, il convient de souligner qu'il persiste, en France comme au Royaume-Uni, des incertitudes quant à l'impact du nombre de faux positifs et des conséquences de l'identification de cas de lymphopénies T non DICS sur ce résultat de coût-efficacité.

**Si les arguments ci-dessus plaident en faveur du dépistage du DICS à la naissance, des incertitudes persistent.**

- Les preuves de l'efficacité du dépistage néonatal du DICS sont indirectes et de faible qualité.
- L'impact en termes de morbi-mortalité de la détection par dépistage *versus* l'absence de dépistage est à ce jour mal évalué du fait des effectifs restreints de cas, car il s'agit d'une maladie très rare (environ 1 cas pour 60 000 naissances).
- La mise en place très récente de ce dépistage en Europe (2017) et le manque de recul ne permettent pas de conclure avec certitude sur son efficacité.
- En Amérique du Nord, après 10 ans de programme, les études observationnelles montrent une tendance au bénéfice du dépistage mais sans différence statistiquement significative, probablement du fait des faibles effectifs.
- Le dépistage du DICS entraînera des cas de faux positifs, ce qui aura un impact pour l'enfant et les familles concernés (anxiété, perturbation des relations parents-enfants...), au moins temporaire jusqu'à la confirmation diagnostique.
- Le dépistage du DICS amène à la découverte de maladies non ciblées (les lymphopénies non DICS) qui sont plus nombreuses que les cas de DICS avérés. Les enfants atteints de ces maladies bénéficieront du dépistage et donc du diagnostic précoce, avec une prise en charge thérapeutique précoce adaptée (prophylactique, voire curative dans la mesure du possible). Mais ces maladies ne bénéficient pas encore, toutes, d'une thérapeutique curatrice adaptée. Ainsi, il est difficile d'évaluer le bénéfice du dépistage pour ces pathologies.
- De nouvelles pistes de traitements, comme la thérapie génique, adaptées à chaque génotype de DICS, sont en cours de développement. Ces traitements éviteraient la greffe et donc les traitements contre le rejet et leurs effets indésirables.

## RECOMMANDATION

Considérant les éléments suivants qui plaident pour la mise en place du dépistage :

- la gravité démontrée du déficit immunitaire combiné sévère,
- l'enjeu vital du diagnostic précoce et de la prise en charge rapide avant la survenue d'infections,
- l'existence d'un traitement de référence, à ce jour la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH),
- les éléments de la littérature qui montrent le bénéfice sur la survie d'une greffe précoce (avant la survenue d'une infection),
- la disponibilité d'un test de dépistage à la naissance reconnu (quantification des TRECs) ;

et en raison des incertitudes :

- sur le bénéfice de cette stratégie de dépistage en population générale, en termes de prise en charge et survie des enfants y compris sur le long terme,
- sur les conséquences de la détection de nombreuses lymphopénies T non DICS,
- sur l'efficacité du dépistage en l'absence de données françaises robustes,
- sur la capacité de garantir une organisation optimale du dépistage permettant une greffe à deux mois de vie de l'enfant ;

prenant également en considération le fait qu'il s'agit d'une **maladie très rare** pour laquelle il serait très difficile d'objectiver un impact favorable du dépistage sur un échantillon même très important et que seule une mise en place exhaustive sur tout le territoire permettrait cette objectivation.

### Messages principaux

- La HAS propose l'extension du dépistage néonatal au déficit immunitaire combiné sévère par la technique de quantification des TRECs en population générale, en France, mais uniquement de façon **conditionnelle**.
- La HAS propose que la mise en place soit **conditionnée à une évaluation obligatoire à cinq ans**, et des évaluations intermédiaires régulières qui seront à prévoir en amont par les commissions épidémiologie et biologie du CNCNDN.
- La HAS considère que ce dépistage ne pourra être mis en place, même sous forme conditionnelle, que si toutes les étapes menant à la greffe de CSH visent sa réalisation **dans les deux mois après la naissance**. Pour cela, un respect strict des délais de chacune des étapes dans la séquence complète du dépistage à la greffe est indispensable.
- Il conviendra de veiller à ce que ce programme national soit applicable, que les parcours soient harmonisés et fluidifiés, et ceci dans tout le territoire afin d'éviter des inégalités territoriales.

### Modalités de mise en œuvre

Le contrôle qualité est prévu dans les standards du programme national du DNN. Cependant, la faisabilité dans un délai contraint de toute la séquence, entre le moment de la transmission du buvard et l'isolement prophylactique de l'enfant et la greffe, doit être strictement prévue et contrôlée dans son ensemble. **L'organisation devra être adaptée pour respecter strictement l'ensemble des délais**, condition indispensable au succès du dépistage.

#### *Délais de rendu des résultats du dépistage et du diagnostic*

La HAS recommande :

- aux maternités de transmettre les cartons/buvards de prélèvement sanguin aux centres régionaux de dépistage néonatal (CRDN) quotidiennement ;



- que le **résultat du test TREC** soit rendu dans un **délai maximum de 9 jours après la naissance** de l'enfant. Ce délai pourra être ramené à 15 jours si un second buvard est nécessaire ;
- que le **diagnostic** soit rendu dans un **délai maximum de 15 jours de vie et de 30 jours maximum en cas de nécessité d'un second buvard**.

#### *Algorithme de dépistage et de diagnostic*

La HAS recommande que soient utilisés :

- un algorithme validé pour le dépistage et le diagnostic par cytométrie de flux ;
- le seuil initial du test par quantification des TRECs (< 21 copies/ $\mu$ L) retenus dans l'étude DEPISTREC.

#### *Protocoles de prise en charge des enfants et délai de greffe*

La HAS recommande que :

- des protocoles standards de prise en charge (avant, pendant et après la greffe), y compris le traitement prophylactique, soient définis pour les enfants atteints de DICS et de lymphopénies T non DICS tout en précisant toutes les étapes ;
- la prise en charge médicale débute dans les 30 jours maximum, avec un objectif de réaliser la greffe dans les 2 mois.

#### *Formations et informations*

La HAS recommande :

- que la proposition d'élargissement du DNN au dépistage du DICS soit accompagnée d'une formation de l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans le DNN. Cette formation devra porter tant sur les aspects techniques que sur les aspects relationnels, en particulier sur la délivrance de l'information aux familles ;
- qu'une première information sur le DNN soit donnée aux parents pendant la grossesse, au cours des consultations prénatales du troisième trimestre ;
- que soit développé du matériel d'information adapté aux différents publics, y compris les parents et les futurs parents, les professionnels de santé impliqués dans le DNN et la prise en charge des malades dépistés, les familles ainsi que le public en général.

#### *Moyens techniques et ressources*

- La HAS recommande la mise à disposition de moyens humains, matériels et financiers suffisants dédiés à la mise en œuvre de ce dépistage, au suivi, à la remontée des données et à son évaluation (jalonnée et finale).

#### *Suivi et évaluation*

La HAS rappelle l'importance des indicateurs signalés dans l'annexe I de l'arrêté du 28 février 2018, dont le respect permettra d'évaluer le délai d'obtention du prélèvement, le délai de son acheminement, sa qualité, le délai de réalisation des examens biologiques de dépistage, le délai de rendu du résultat, les résultats du DNN, la prévalence des nouvelles maladies dépistées ici recommandées, la performance de l'examen (faux positifs, VPP, faux négatifs)...

La HAS recommande :

- que des audits qualité réguliers du processus de ce dépistage soient organisés sur tout le territoire en prévoyant un système d'amélioration continue dans les structures participantes visant à corriger très rapidement les écarts au protocole observés ;



- qu’une surveillance proactive sur les paramètres de réalisation de ce dépistage et de la prise en charge qui en découle soit instaurée pour rectifier rapidement les différents circuits si des écarts sur les délais suivants étaient constatés :
  - rendu du résultat, J 9 MAX,
  - rappel de parents si 2d buvard nécessaire, J 10 MAX,
  - rendu du résultat du 2d buvard, J 15 MAX,
  - résultat du diagnostic, J 15 MAX sans 2d buvard, J 30 MAX si 2d buvard,
  - prise en charge médicale (prophylaxie des infections dès le diagnostic), J 30 MAX,
  - délai pour trouver le greffon et préparation, 1 mois,
  - greffe, J 60 ;
- qu’une évaluation du programme du dépistage néonatal « conditionnel » du DICS soit prévue avec comme but de pouvoir statuer sur la poursuite ultérieure de ce dépistage. Elle sera multi-dimensionnelle (technique, organisationnelle, clinique et économique), prospective et longitudinale (jalonnée et finale à 5 ans) ;
- que soit constitué un groupe de pilotage, en lien avec le CNCNDN, qui aura pour missions :
  - d’élaborer le protocole de l’étude qui définira les critères d’évaluation et décrira tout le processus, de la mise en œuvre à l’analyse des résultats, y compris les modalités de recueil et de stockage des données, un rapprochement entre le registre CEREDIH et la commission épidémiologie du CNCNDN pour la réalisation de ce suivi et les modalités de repérage des faux négatifs potentiels,
  - de coordonner le programme en mettant en place un système d’information adapté qui permette de suivre l’ensemble du parcours de l’enfant dépisté, avec un chaînage patient (à l’aide d’un identifiant patient),
  - de réaliser une évaluation entre trois à six mois du démarrage pour bien vérifier que tous les circuits et délais d’acheminement de buvards et de rendu des résultats sont respectés sur tout le territoire,
  - de réaliser des évaluations jalonnées et finales avec idéalement un croisement avec les bases des données existantes (par exemple, registre CEREDIH, SNDS, hospitalières, etc.). Cette cohorte prospective devra être exhaustive sur tout le territoire,
  - d’être en capacité d’articuler l’ensemble des mesures signalées dans tout le territoire afin d’éviter des inégalités territoriales,
  - d’être réactif pour faire les ajustements nécessaires dans le processus à tout moment, faute de quoi cette mise en place « conditionnelle » aura été inutile pour les enfants, la société et le système de santé,
  - de juger de l’opportunité de prolonger le suivi au-delà de 5 ans, voire de remettre en cause le dépistage du DICS.

# 1. Contexte

## 1.1. Le dépistage néonatal en France

Le dépistage néonatal (DNN) est une intervention de santé publique visant à détecter dès la naissance certaines maladies rares mais graves, souvent d'origine génétique, dans le but de mettre en œuvre, avant l'apparition de symptômes, des mesures appropriées afin d'éviter ou de limiter les conséquences négatives de ces maladies sur la santé des enfants.

En France, il existe actuellement deux programmes de dépistage organisé en période néonatale :

1. le premier, via un prélèvement sanguin chez le nouveau-né et des examens de biologie médicale (test de Guthrie), concerne actuellement six maladies (la liste des maladies actuellement dépistées est définie par l'arrêté du 12 novembre 2020<sup>1</sup> modifiant l'arrêté du 22/02/2018) :
  - pour l'ensemble des nouveau-nés : la phénylcétonurie, l'hyperplasie congénitale des surrénales, l'hypothyroïdie, la mucoviscidose et le déficit en MCAD,
  - pour les nouveau-nés ayant un risque particulier de développer la maladie : la drépanocytose ;
2. le second concerne la surdité permanente bilatérale néonatale.

Ces dépistages constituent chacun un programme national de santé au sens de l'article L. 1411-6 du Code de la santé publique. Leur réalisation est proposée systématiquement pour tous les nouveau-nés, à l'exception de la drépanocytose, et ils ne donnent pas lieu à participation financière des usagers.

Le programme de dépistage néonatal (DNN) a été mis en place à partir de 1972 par l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE) avec l'accord de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS). Il a fait l'objet d'une réorganisation au niveau national en 2018 qui a consisté en un transfert de sa gestion nationale depuis l'AFDPHE vers un Centre national de coordination du DNN (CNCDN) qui travaille en lien avec les centres régionaux de DNN (CRDN). Le DNN, depuis sa mise en place, a toujours visé à assurer une liaison obligatoire entre dépistage, diagnostic et traitement, le dépistage n'ayant de justification que s'il assure à l'individu malade un bénéfice individuel immédiat et durable. En France, l'adhésion des familles au programme national de DNN est quasiment exhaustive, les refus ne concernant que 328 enfants en 2019 (1), soit 0,04 %. Ainsi, depuis bientôt 50 ans, plus de 36 millions de nouveau-nés ont été dépistés en France et 25 000 ont ainsi pu bénéficier d'un diagnostic pour l'une des maladies dépistées. En 2017, cela correspondait à 1 naissance sur 744 pour l'ensemble des cinq maladies dépistées (le déficit en MCAD a été ajouté en décembre 2020). La liste des maladies devant faire l'objet d'un DNN est fixée par arrêté ministériel après avis de la Haute Autorité de Santé (HAS). Cette liste est amenée à se développer en fonction des avancées des connaissances scientifiques et technologiques. Ainsi, en janvier 2020, la HAS a recommandé l'élargissement à sept erreurs innées du métabolisme par spectrométrie de masse qui seront intégrées au programme fin 2022 (2).

L'évaluation de l'intérêt d'un programme national de DNN d'une maladie repose sur différents critères sur lesquels la HAS s'appuie et qui portent sur la maladie (connaissance de l'histoire naturelle de la maladie, gravité de la maladie, données épidémiologiques), le test de dépistage (performances des examens de dépistage), l'intervention (efficacité du traitement), l'efficacité et la sécurité du programme,

<sup>1</sup> <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrrete/2020/11/12/SSAP2029513A/jo/texte> [JORF n° 0277 du 15 novembre 2020](#)

les enjeux éthiques, économiques, sociaux et organisationnels. Il faut avant tout que le bénéfice individuel (pour l'enfant) d'une intervention précoce soit clairement démontré.

## Les missions de la HAS

Par suite de la réorganisation du pilotage du programme national de DNN, la DGS a confié à la HAS en 2017 une mission permanente comprenant :

- l'évaluation scientifique et la production d'avis et de recommandations de mise en œuvre de nouveaux dépistages ou d'évolution des dépistages existants ;
- la réflexion méthodologique sur l'évolution éventuelle des critères permettant de recommander ou non la généralisation d'un DNN ;
- la veille sur les dépistages néonataux mis en œuvre dans d'autres pays que la France afin d'engager précocement une évaluation ;
- la production de documents d'information sur le DNN à destination des familles et des professionnels de santé entourant la naissance.

## Le Plan national maladies rares

Les missions de la HAS s'articulent avec les principaux axes d'orientation du troisième Plan national maladies rares 2018-2022, qui prévoit notamment la mise en place de nouveaux dépistages néonataux (3).

### 1.2. Quelle place pour le dépistage du DICS en France ?

Le déficit immunitaire combiné sévère, groupe de maladies rares mais extrêmement graves, recouvre un large spectre de maladies génétiques caractérisées par un déficit profond de l'immunité cellulaire et humorale. Les enfants atteints sont asymptomatiques à la naissance mais décèdent d'infections dans la première année de vie s'ils ne sont pas identifiés et pris en charge de façon appropriée (isolement et traitement prophylactiques, greffe de cellules souches hématopoïétiques ou thérapie génique).

Le dépistage néonatal du DICS par quantification des TRECs a fait l'objet d'un protocole expérimental nommé DEPISTREC dont le promoteur était le CHU de Nantes (Dr Marie Audrain et Dr Caroline Thomas) subventionné dans le cadre du Programme de recherche médico-économique (PRME 2013).

En juin 2015, la DGS a saisi la HAS pour évaluer la pertinence du dépistage néonatal du DICS par quantification des TRECs, tout en s'appuyant sur les résultats de l'étude DEPISTREC afin de considérer « *l'inscription rapide du DICS parmi les maladies devant bénéficier du DNN si cette expérimentation donnait des résultats favorables* ». D'autres acteurs étaient associés à cette demande : le Centre de référence (des maladies rares) des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH), l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE) et l'équipe porteuse du projet expérimental DEPISTREC au CHU de Nantes.

Après une réunion de cadrage visant à préciser, *a priori*, les principales problématiques à considérer lors de l'évaluation de l'extension du DNN au DICS, une feuille de route a été réalisée par un chef de projet du Service évaluation économique et santé publique (SEESP) de la HAS afin d'évaluer la pertinence et la faisabilité de l'évaluation, la disponibilité de la littérature, de définir le périmètre de l'évaluation, la méthodologie et le calendrier envisagé pour proposer des axes de réponse aux objectifs poursuivis (4).

Cette feuille de route a été validée en mars 2018 par la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) et en mai 2018 par le Collège de la HAS (4). Les résultats finaux de l'étude DEPISTREC ont été fournis à la fin de l'année 2018 (rapport final du 31 octobre 2018 (5)).

## 2. Objet du travail

Les travaux proposés ont eu pour objectif d'évaluer si le dépistage néonatal du DICS remplissait les critères nécessaires à la mise en place d'un programme de dépistage néonatal systématique. L'évaluation s'est appuyée sur les critères de l'Organisation mondiale de la santé (6), révisés par l'ANAES en 2004 (7), et par la HAS en 2020 à l'occasion de l'évaluation *a priori* des erreurs innées du métabolisme (2).

### 2.1. Cibles du rapport

Ce rapport d'évaluation et de recommandation en santé publique vise à éclairer la décision des pouvoirs publics (Direction Générale de la Santé, Comité national de Pilotage du DNN et Assurance maladie) auxquels il est destiné.

Il vise aussi à informer les institutions publiques (Agence de la biomédecine, Agence nationale de santé publique), ainsi que les acteurs concernés (pédiatres, sages-femmes, biologistes, biochimistes, médecins généralistes, gynécologues-obstétriciens, généticiens et conseillers en génétique), les sociétés savantes et les associations de patients et d'usagers.

## 3. Méthodologie

L'évaluation a été conduite et coordonnée au sein du Service SESPEV (Evaluation de santé publique et évaluation en vaccins), anciennement SEESP (Evaluation économique et santé publique), par une équipe projet. Elle a fait appel à un groupe d'experts, une documentaliste et une assistante documentaliste.

La présente évaluation s'est appuyée dans un premier temps sur l'analyse des résultats de l'étude DEPISTREC et ensuite sur les données du registre du Centre de Référence de Déficiences Immunitaires (CEREDIH)<sup>2</sup>. Les conclusions des analyses ont été partagées avec les experts du groupe de travail (GT, cf. *infra*) et ont été mises en perspective par rapport à l'analyse de la littérature scientifique et de l'expérience des pays qui ont mis en place le dépistage du DICS.

Les responsables de l'étude DEPISTREC et du CEREDIH ont été sollicités à plusieurs reprises pour répondre aux demandes des experts et des équipes de la HAS.

Le présent chapitre explique succinctement le rôle et la constitution du GT (section 3.1), le périmètre de l'évaluation (section 3.2), les questions hors champ (section 3.3), les sources disponibles pour l'analyse : étude pilote DEPISTREC (section 3.4), registre CEREDIH (section 3.5), et la stratégie de recherche documentaire (section 3.6).

L'évaluation a été guidée par les critères classiques définis par l'OMS (6) et l'ANAES en 2004 (7) qui sont résumés en section 3.7.

### 3.1. Constitution du groupe de travail

Cette évaluation a impliqué la participation d'experts de plusieurs disciplines faisant partie du groupe de travail (GT) : biologistes, spécialistes de maladies génétiques, pédiatres et spécialistes en néonatalogie, hémato-immunologistes, sages-femmes, épidémiologistes, méthodologistes, économistes, représentants d'associations de patients et des familles, et représentants de l'Agence de biomédecine (liste de participants détaillée en fin du document). Les liens d'intérêts déclarés par les experts pressentis pour participer au GT ont fait l'objet d'une analyse par les services de la HAS puis par le Comité de validation des déclarations d'intérêts de la HAS (CVDI), conformément au guide des déclarations et de gestion des conflits d'intérêts validé par le Collège de la HAS. La liste des sociétés savantes, des institutions et des associations sollicitées est rappelée en fin de document.

Le rôle du GT, qui s'est réuni quatre fois à la HAS, a consisté à :

- discuter et définir le périmètre des maladies à évaluer ;
- auditionner les responsables de l'étude DEPISTREC ;
- analyser les résultats de l'étude DEPISTREC ;
- analyser les résultats fournis par le registre CEREDIH ;
- discuter la revue de la littérature scientifique ;
- discuter l'analyse médico-économique ;
- réfléchir sur l'impact organisationnel que ce dépistage pourrait avoir sur le programme du DNN ;
- formuler la recommandation et les modalités de mise en œuvre ;
- relire l'argumentaire et les conclusions du rapport.

---

<sup>2</sup> CEREDIH/ESID : Centre de référence des déficiences immunitaires héréditaires (CHU de Necker) et de l'*European Society for Immunodeficiencies*.

## 3.2. Périmètre de l'évaluation

Le « **DICS** » recouvrant des situations cliniques hétérogènes, il importait de définir avec précision, selon les différentes classifications – celle des différentes formes (entités nosologiques) de DICS et celle des différentes situations cliniques avec TRECs « indétectables » (8) –, les maladies que l'on souhaitait dépister. La définition du périmètre des maladies que l'on souhaitait dépister a ainsi consisté à apporter une réponse aux deux questions suivantes : faut-il limiter le dépistage au DICS typique ou l'étendre au DICS atténué et/ou au DICS variant, voire au DIC (anomalies génétiques spécifiques) ? Faut-il dépister aussi, outre le DICS, les autres formes de lymphopénies T (en spécifiant lesquelles) qui nécessitent une prise en charge thérapeutique (parfois par greffe de CSH) ?

Il importait de définir avec précision les seuils qui seront retenus pour le test de quantification des TRECs et pour l'exploration lymphocytaire en cytométrie de flux (étape indispensable de confirmation diagnostique en cas de test TREC bas, c'est-à-dire résultat positif). La décision d'inclure le DICS (voire des lymphopénies T non DICS) parmi les maladies à dépister en France devrait se fonder sur l'existence d'un rapport favorable entre les bénéfices de la détection précoce suivie d'une intervention efficace (notamment la greffe de CSH) et les risques liés notamment aux faux positifs et faux négatifs de ce dépistage. Une discussion sur l'intérêt du dépistage par le test TREC des lymphopénies T non DICS a été nécessaire.

Le périmètre de l'évaluation a été défini en phase de cadrage et discuté en groupe de travail, en prenant en considération les données issues du registre du CEREDIH, de l'étude DEPISTREC et de la littérature. Les maladies retenues comme cible du DNN, dépistables par le test TREC, sont listées ci-dessous :

**DICS typique** : diagnostic clinique avant 1 an avec moins de 300 LT autologues/ $\mu\text{L}$  ET un diagnostic moléculaire du DICS (mutation spécifique sur un des gènes DICS)

**DIC (déficit immunitaire combiné) avec lymphopénie T** : diagnostic clinique avant 5 ans avec  $< 1\,500$  lymphocytes T/ $\mu\text{L}$ , aussi dénommé dans certaines classifications internationales (CLSI) par :

- **DICS atténué**, défini par l'identification de mutations dans un des gènes du DICS (moins exprimées = hypomorphiques)
- **DIC(S) variants** : les (autres) DIC lymphopéniques T ( $< 1\,500$  lymphocytes T/ $\mu\text{L}$ ) qui présentent un gène muté (autre que ceux du DICS, connu ou non encore connu)

Syndrome d'Omenn (avec identification de mutations sur les gènes du DICS)

## 3.3. Questions hors champ de l'évaluation

Les autres situations cliniques avec lymphopénies T (possiblement sévères), dépistables au seuil de TREC de 21 copies/ $\mu\text{L}$ , ont été considérées comme ne faisant pas partie de l'objectif du dépistage :

- d'autres lymphopénies T profondes ( $< 1\,500$  LT/ $\mu\text{L}$ ) répertoriées dans la classification du *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) (comme ayant un niveau de TRECs très bas) :
  - les syndromes lymphopéniques T, y compris le syndrome d'ataxie-télangiectasie, le syndrome de Di-George, la trisomie 21,
  - les lymphopénies T non DICS secondaires (à une autre pathologie),
  - les cas de prématurité ;
- les cas de DIC (lymphopénie T entre 1 500 LT/ $\mu\text{L}$  et 2 500 LT/ $\mu\text{L}$ ) dont certains pourraient être potentiellement porteurs d'une mutation d'un gène hors DICS ou inconnu.



Les enfants pour lesquels le DNN (par test TREC) détecterait une de ces autres situations cliniques (effet collatéral du DNN) bénéficieront également d'une prise en charge médicale, notamment par greffe de CSH, si nécessaire. Ainsi, ces lymphopénies T non DICS profondes détectées (non ciblées par le DNN), qui seront prises en charge médicalement, pourraient être considérées en quelque sorte comme des « effets collatéraux, *a priori* positifs » du dépistage du DICS. Leur prise en compte (de façon descriptive) lors de l'évaluation du dépistage ciblé du DICS pourrait être justifiée tant d'un point de vue médical qu'économique, ce qui n'a pas été fait lors de l'étude DEPISTREC.

**Technique exclue du périmètre** : en raison de la saisine initiale et après discussion en réunion de cadrage, l'intérêt d'une stratégie combinée, **l'association de la détection des KRECs** (*Kappa deleting recombination excision circles*) à la détection des TRECs a été jugée hors champ de l'évaluation.

Pour rappel, la détection de KRECs est une technique de dépistage des lymphopénies B. Une stratégie combinée TRECs-KRECs permettrait de dépister, outre le DICS et les lymphopénies T, les agammaglobulinémies et hypogammaglobulinémies profondes, qui sont hors du champ de la présente évaluation. Cette stratégie combinée est utilisée en Suède et en Israël.

### 3.4. Étude pilote DEPISTREC

Cette étude pilote, dont le promoteur était le CHU de Nantes (Dr Marie Audrain et Dr Caroline Thomas), entrainait dans le cadre d'un protocole de recherche (expérimental) médico-économique [PRME 2013, 13-0265, *clinical trial* n° NCT02244450]. L'étude DEPISTREC (5, 9, 10) avait pour but d'étudier la faisabilité du DNN généralisé du DICS en France par quantification des TRECs sur papier buvard ainsi que son utilité clinique et médico-économique. Elle devait également permettre d'évaluer l'incidence de la maladie sur un large échantillon de prélèvements. DEPISTREC a fait suite à une étude préliminaire de faisabilité effectuée par le CHU de Nantes en 2012. Menée sur 5 028 échantillons de sang de nouveau-nés totalement anonymisés et 8 échantillons sanguins d'enfants ayant un diagnostic du DICS porté préalablement, cette étude avait souligné la bonne performance du test de quantification des TRECs à partir d'un échantillon de sang séché sur carton de Guthrie pour dépister le DICS et les autres lymphopénies T (11).

DEPISTREC, étude multicentrique, prospective, comparative, ouverte et non randomisée, a étudié deux groupes d'enfants : « dépistage » et « témoins » (cf. *infra*).

#### Objectifs détaillés de l'étude

Les résultats descriptifs de l'analyse transversale à l'inclusion puis à 18 mois de suivi, et ceux de l'analyse comparative devaient permettre de :

1. estimer l'incidence du DICS et celle des lymphopénies T non DICS ;
2. évaluer les paramètres de performance du test TREC : nombre de faux positifs, spécificité de la méthode pour le DICS et les lymphopénies T non DICS. La confirmation de la sensibilité de la méthode (et le pourcentage de faux négatifs) était réalisée à partir des analyses des TRECs réalisées sur le groupe « témoins », à la fois au moment du diagnostic du DICS et (si disponibilité du buvard) à la naissance ;
3. évaluer les performances de la stratégie de dépistage : pourcentage d'échantillons à retester en duplicata, pourcentage d'enfants à rappeler après le 2<sup>d</sup> test (pour un nouveau buvard et pour une consultation), pourcentage d'enfants à rappeler après 2<sup>d</sup> buvard, pourcentage total d'enfants à rappeler pour une visite, délai de rendu des résultats biologiques, délai médian de prélèvement du 2<sup>d</sup> buvard, délai médian de la prise en charge médicale (consultation en pédiatrie), pourcentage d'enfants pour lesquels la procédure de dépistage est allée à son terme (résultat



rendu, rappel effectué, rendu du résultat du second buvard, consultation et explorations complémentaires effectuées), nombre de perdus de vue et taux de suivi des enfants ;

4. comparer les enfants atteints de DICS du groupe « dépistage » et du groupe « témoins », sur les critères suivants (et sur 18 mois de suivi) :
  - le délai de prise en charge thérapeutique, le pourcentage d'enfants amenés à un traitement curateur dans les 4 premiers mois, le type de prise en charge thérapeutique (greffe de CSH (âge lors de la greffe, type de greffe), immunoglobulines...),
  - l'évolution clinique et biologique des enfants, la fréquence des décès et la durée de survie moyenne des enfants, la fréquence des hospitalisations, l'évolution de leur qualité de vie,
  - l'espérance de vie (avec une modélisation à 10 ans),
  - les critères médico-économiques, notamment la consommation médicale, la durée d'hospitalisation, le coût total de prise en charge des enfants atteints de DICS sur le suivi de 18 mois. Un coût moyen par test et un ratio coût/efficacité de la stratégie de dépistage (traitement/prise en charge) du DICS devaient être estimés ;
5. apprécier le niveau d'adhésion des centres investigateurs à cette étude, détecter des variations inter-laboratoires sur les techniques, préciser le nombre de centres et de laboratoires d'analyse médicale à retenir pour le dépistage national du DICS (selon des considérations techniques et économiques) et établir l'algorithme décisionnel final (afin de le retenir pour le dépistage national) ;
6. fournir des éléments de réflexion sur la prise en charge des cas de lymphopénie T non DICS détectés et leur devenir clinique (à 18 mois) ;
7. fournir des éléments de réflexion sur la prise en charge des prématurés ;
8. comparer les résultats de DEPISTREC à ceux d'autres études européennes.

## Deux groupes comparés

Un « **groupe dépistage** » constitué de 190 517 nouveau-nés inclus dans 48 maternités réparties sur le territoire national.

Le protocole a été adossé au DNN existant. Deux gouttes de sang supplémentaires, déposées sur un buvard spécifique pour le dépistage du DICS, étaient nécessaires pour la réalisation du test TREC. Elles ont été recueillies, après information et consentement d'au moins un des parents dans l'une de 48 maternités participantes. L'analyse des prélèvements a été réalisée dans l'un des deux laboratoires participant à l'étude (situés à Nantes et Lyon) en fonction du lieu de prélèvement. En cas de résultat positif, une consultation de pédiatrie était organisée avec le pédiatre référent local, pour évaluation clinique et analyses complémentaires. Ce groupe a permis d'évaluer le taux de rappel pour un résultat anormal ou non concluant, le taux de suivi, le délai de rendu de résultats, l'incidence du DICS (n = 3 DICS typiques), le nombre (n = 59) de lymphopénies T détectées non liées à un DICS et le coût du dépistage. Il a permis aussi d'estimer les faux positifs et la spécificité de la méthode.

Un **groupe « témoins »** constitué de 28 enfants porteurs d'un DICS diagnostiqué durant la période d'étude et n'ayant pas bénéficié du dépistage.

Ces enfants ont été identifiés par les pédiatres référents participant au protocole, ou parce qu'ils ont été inclus dans le registre des déficits immunitaires primitifs (CEREDIH/registre européen des déficits immunitaires primitifs de l'ESID). Une analyse des TREC sur carton de Guthrie était demandée au moment du diagnostic du DICS. De plus, le buvard prélevé à la naissance pour l'analyse des autres dépistages a été récupéré et analysé quand cela était possible.

**Pour l'analyse des TRECs**, un kit commercialisé par la société Perkin Elmer (*Enlite™ neonatal TREC kit*, Turku, Finlande) a été utilisé. En France, ce test TREC est inscrit au RIHN depuis avril 2016 au prix de 8,37 €/test.

Des tests de performance de la méthode ont été réalisés afin d'établir et de valider un algorithme. Le résultat était rendu sous forme qualitative, en fonction d'une valeur seuil (cf. section 4.2).

**Le coût associé au dépistage** a été estimé par la méthode de *micro-costing*. Cette méthode permet d'identifier avec précision, dans un établissement donné et dans des conditions de pratique normales, les quantités physiques de ressources en termes de matériels, consommables et travail associés aux différentes étapes du test. Pour cela, les ressources consommées ont été référencées de la manière la plus exhaustive possible lors de la visite.

Trois postes de coût ont été identifiés :

- ressources humaines (RH) : coût du personnel ;
- consommables : coût des réactifs et autres consommables utilisés ;
- matériel : coût de l'utilisation du matériel.

Il était prévu initialement de s'appuyer sur les résultats de l'étude DEPISTREC pour faire l'évaluation. Après avoir auditionné les responsables de l'étude en séance du GT, et au vu des résultats, il a été décidé de conduire une évaluation classique. Elle s'est alors appuyée sur les données du registre CEREDIH (section 3.5) et sur l'analyse de la littérature (3.6). Ainsi, les résultats de DEPISTREC (5, 12) sont présentés dans chaque chapitre de l'évaluation pour être mis en perspective avec les données du registre et celles de la littérature.

### 3.5. Données du registre CEREDIH

Le Centre de Référence Déficit Immunitaires Héritaires (CEREDIH) couvre l'ensemble du territoire français (métropole et DOM/TOM). La constitution d'un registre contribue à remplir un certain nombre des missions du Centre de référence national maladies rares qu'est le CEREDIH.

L'objectif est principalement épidémiologique : recenser tous les patients, vivants et décédés, atteints de déficit immunitaire héréditaire (DIH) en France afin de pouvoir estimer et surveiller leur prévalence, leur incidence, leurs caractéristiques démographiques, l'âge au diagnostic, le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic, la mortalité. Les données disponibles dans le registre concernant les traitements administrés aux patients permettent également d'évaluer la prise en charge des patients selon les établissements hospitaliers et les régions, afin de l'améliorer et d'assurer le meilleur accès aux soins possible, de manière homogène sur l'ensemble du territoire.

Dans le domaine de la thérapeutique et de la recherche, le registre sert de base à partir de laquelle des projets de recherche clinique sont élaborés et menés. C'est un outil dynamique et évolutif en fonction des projets de recherche.

Les DIH constituent un ensemble d'environ 500 pathologies, qui touchent chacune un faible nombre de patients (une dizaine pour les plus rares, plusieurs centaines pour les plus fréquentes). Le recours à un registre est indispensable pour disposer de données sur un nombre de patients pertinent. Avant la création du registre des DIH, aucune source conséquente de données (hospitalières, mortalité) sur ces pathologies n'existait du fait de la non-spécificité des codes CIM 10 pour ces pathologies rares et complexes. Par ailleurs, aucun pays n'a à ce jour constitué une base de données nationale des patients atteints de DIH aussi importante en nombre de cas que celle du CEREDIH. Les données du CEREDIH alimentent le registre européen non exhaustif, ESID (*European Society for Immunodeficiencies*), dont environ un patient sur trois provient du CEREDIH.

Une partie des résultats fournis par le registre à la demande du groupe de travail sont présentés en annexe 1.

### 3.6. Recherche documentaire

Une revue de la littérature a été réalisée par le service documentaire de la HAS. Elle a porté notamment sur les différentes formes de lymphopénies T/DICS, l'évolution clinique et leur prise en charge thérapeutique, les données disponibles (européennes et internationales) sur le dépistage néonatal de ces maladies ainsi que les performances des tests utilisés pour ce dépistage. La recherche documentaire a été réalisée sur les bases de données bibliographiques automatisées : Medline (*National Library of Medicine*, États-Unis) ; Embase (Elsevier), The Cochrane Library (*Wiley Interscience*, États-Unis) ; Science Direct (Elsevier).

La stratégie de recherche est présentée dans le tableau suivant.

**Tableau 1. Stratégie de recherche documentaire**

Type d'étude/Sujet/Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
<b>Déficit immunitaire combiné sévère, Épidémiologie</b>		
<b>Étape 1</b> "Severe Combined Immunodeficiency/epidemiology"[Mesh] OR [(severe combined immunodeficient OR "severe combined immunodeficiency" OR SCID OR inborn errors of immunity [title]) AND (epidemiology OR epidemiologic Or prevalence Or incidence)]	01/2007-06/2021	157
<b>Dépistage du déficit immunitaire combiné sévère par le TRECS, Performance du test</b>		
<b>Étape 2</b> "Severe Combined Immunodeficiency/epidemiology"[Mesh] OR [(severe combined immunodeficient OR "severe combined immunodeficiency" OR SCID OR inborn errors of immunity [title]) AND "Receptors, Antigen, T-Cell"[Mesh] OR T-cell receptor excision circles OR TRECs OR TREC [title] AND Sensitivity and Specificity[Mesh] OR Predictive Value of Tests[Mesh] OR False Negative Reactions[Mesh] OR False Positive Reactions[Mesh] OR Diagnostic Errors[Mesh] OR Observer Variation [Mesh] OR Reproducibility of Results[Mesh] OR Reference Standards[Mesh] OR quality control[Mesh] OR quality control OR false positive OR false negative OR sensitivity OR specificity OR sensibility OR specific OR prognostic value OR reliable OR reliability OR observer OR performance OR quality assurance OR accuracy [Title]	30-06/2021	128
<b>Dépistage du déficit immunitaire combiné sévère, Par le TRECS, Autres publications</b>		
<b>Étape 3</b> "Severe Combined Immunodeficiency/epidemiology"[Mesh] OR [(severe combined immunodeficient OR "severe combined immunodeficiency" OR SCID [title]) AND "Receptors, Antigen, T-Cell"[Mesh] OR T-cell receptor excision circles OR TRECs OR TREC [title]	30/06/2021	201
<b>Études économiques</b>		
<b>Étape 3</b> "Severe Combined Immunodeficiency/epidemiology"[Mesh] OR [(severe combined immunodeficient OR "severe combined immunodeficiency" OR SCID OR inborn errors of immunity [title]) AND "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics"[Mesh] OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR "Economics"[Mesh] OR cost effectiveness [title] OR COst OR economic[title]	01/2008-09/2020	45
<b>Nombre total de références obtenues : 531</b>		

Une veille bibliographique a été maintenue sur le sujet jusqu'en juillet 2021.

Les programmes de dépistage ont été recherchés en Europe et hors Europe. Les **sites Internet d'institutions pertinentes** internationales/nationales/régionales suivantes ont été explorés en complément des sources interrogées systématiquement : *Adelaide Health Technology Assessment*, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, *Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas de Cataluña*, *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia*, *Agency for Healthcare Research and Quality*, *American College of Obstetricians and Gynecologists*, *Alberta Heritage Foundation for Medical Research*, *Alberta Health Services*, *American College of Physicians*, *American Medical Association*, *Australian Government – Department of Health and Ageing*, *Blue Cross Blue Shield Association – Technology Evaluation Center*, Bibliothèque médicale Lemanissier, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, *Centers for Disease Control and Prevention*, *California Technology Assessment Forum*, Centre fédéral d'expertise des soins de santé, CISMef, CMAInfobase, Collège des médecins du Québec, *Cochrane Library Database*, *Centre for Review and Dissemination database*, Collège national des gynécologues et obstétriciens français, *Department of Health (UK)*, *ECRI Institute*, Évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision, *Euroscan*, *GIN (Guidelines International Network)*, Haute Autorité de santé, *Horizon Scanning*, *Institute for Clinical Systems Improvement*, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, Institut national de veille sanitaire, *Instituto de Salud Carlos III/Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias*, *Iowa Healthcare collaborative*, *National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*, *National Horizon Scanning Centre*, *National Health and Medical Research Council*, *National Health Committee*, *National Institute for Health and Clinical Excellence*, *National Institutes of Health*, *New Zealand Guidelines Group*, *Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias OSTEBA*, *Ontario Health Technology Advisory Committee*, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, *Singapore Ministry of Health*, *West Midlands Health Technology Assessment Collaboration*, *World Health Organization*.

**Tableau 2. Critères d'inclusion et d'exclusion d'articles d'évaluation**

	Critères d'inclusion et/ou d'exclusion pour la sélection d'articles
Design de l'étude	Critères d'inclusion : revues systématiques, études rétrospectives, études cliniques, études des cas, études de cohorte, séries des cas Critères d'exclusion : revues narratives, articles d'opinion, études avec un seul cas
Type de publication	Critères d'inclusion : études originales publiées dans des journaux à comité de lecture, rapports d'évaluation de technologie de santé (de type HTA) d'autres agences sanitaires, rapports des ministères et sites officiels des gouvernements Critères d'exclusion : articles d'opinion, éditoriaux
Population d'étude	Nouveau-nés
Pathologies	Déficits immunologiques combinés sévères (DICS)
Intervention	Dépistage néonatal par quantification de TRECs par PCR à partir d'un échantillon de sang recueilli sur carton buvard Ont été exclues les études de dépistage prénatal ou de dépistage par technique de KRECS
Comparaison	Sans dépistage ou dépistage par autres méthodes si disponible
Mesures des résultats	Ont été incluses les études qui présentent une information sur le taux de détection, taux de rappel et/ou validité diagnostique (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives)
Langue	Anglais, espagnol, français, italien, portugais et allemand

### Commentaire sur les modalités de sélection des articles lors de l'analyse approfondie des données de la littérature :

En dehors de publications sur les DICS/lymphopénies T chez la souris (recherche sur la greffe de CSH, les mutations génétiques...) qui n'ont pas été retenues, l'ensemble des articles répertoriés par la recherche documentaire a été analysé et pris en considération, même en cas d'études portant sur des effectifs restreints. Deux points sont à souligner :

- Pour le critère « maladie », concernant l'analyse de la survie en cas de greffe, les articles pour lesquels la précision des données sur le pourcentage de survie était insuffisante (moment (t) du relevé

du statut vital non précisé, pourcentage de décès sans précision sur l'âge, par rapport à la greffe, au diagnostic...) n'ont pas été retenus pour le rapport. Parmi ceux pour lesquels la précision de ces données était suffisante (n = 35), seules les études présentant des données de survie selon la précocité de la greffe (n = 11) ont été développées dans le corps du texte ou décrites en Annexe 2.

Les références des autres publications ont été répertoriées (en bas de page) car les résultats de ces études étaient difficiles à comparer en raison de différences méthodologiques importantes (cf. détail sur la variabilité des taux de survie en 4.4.1.1).

- Pour le critère « évaluation économique du dépistage » : n'ont été retenues pour le rapport que les études présentant des résultats économiques selon la précocité de la prise en charge (ou du diagnostic) du DICS, que ce soient des études de coûts de stratégies de prise en charge des cas de DICS ou des modélisations du ratio différentiel coût/résultat (RDCR) de la stratégie de dépistage néonatal du DICS (vs l'absence de dépistage).

### 3.7. Critères d'évaluation

L'évaluation de la pertinence de l'extension au DICS du programme national de dépistage néonatal en France a consisté à s'assurer que ce dépistage remplit bien les critères nécessaires à la mise en place d'un programme de dépistage néonatal systématique.

L'évaluation s'est appuyée sur les critères de l'OMS (6), révisés par l'ANAES en 2004 (7) et par la HAS en 2020 à l'occasion de l'évaluation *a priori* des erreurs innées du métabolisme (2).

Pour chaque critère, a été conduite de façon systématique une analyse des données de la littérature, de l'exploitation des registres CEREDIH et ESID et de l'étude pilote DEPISTREC (quand cela a été possible).

#### - Sur la(les) maladie(s) considérée(s) :

- s'assurer qu'elle(s) peut(peuvent) entrer dans le cadre d'un dépistage systématique, à savoir qu'elle(s) respecte(nt) certains critères (asymptomatique à la naissance, fatale en l'absence de traitement...) et qu'elle(s) constitue(nt) un problème de santé publique (du fait de sa(leur) gravité et de sa(leur) prise en charge coûteuse, par greffe de CSH) ;
- définir avec précision, selon les différentes classifications (celle des différentes formes de DICS et celle des différentes « situations cliniques avec TREC indétectables »), les maladies que l'on souhaite dépister.

#### - Sur le test de dépistage :

- évaluer les performances du test de dépistage par quantification des TREC en déterminant ses paramètres : la sensibilité, la spécificité, la VPP, la VPN, la fréquence des faux positifs et faux négatifs, la reproductibilité du test ;
- analyser les effets ou conséquences indésirables du test.

#### - Sur le diagnostic de la(des) maladie(s) recherchée(s) :

- analyser la validité de l'algorithme de la séquence des procédures de diagnostic et de prise en charge des nouveau-nés qui ont un résultat positif au test de dépistage (prélèvement de sang pour analyse cytologique des sous-populations lymphocytaires par cytométrie de flux, éventuellement suivie d'une étude génétique) ;
- évaluer la validité du seuil pour la définition d'une lymphopénie T profonde (y compris le consensus dans la littérature et les différents programmes à l'étranger).



- **Sur l'intervention thérapeutique :**
  - analyser l'existence d'un traitement du DICS/des lymphopénies T profondes et son efficacité ;
  - évaluer la durée de survie des nouveau-nés/enfants (à court et long termes) et la qualité de la survie (si possible en précisant le niveau de preuve de la démonstration de l'efficacité de la greffe de CSH chez le nouveau-né).
- **Sur le programme de dépistage :**
  - évaluer la balance bénéfique/risque du programme à l'étranger : les effets négatifs potentiels du programme de dépistage (notamment les conséquences des faux positifs et faux négatifs), aussi bien physiques que psychologiques ;
  - décrire et discuter l'intérêt du dépistage des cas de DICS par test de quantification des TRECs en cas de prématurité et/ou en cas de prise en charge du nouveau-né en réanimation.
- **Sur le coût et l'efficacité du programme de dépistage et les conséquences médico-économiques de sa mise en place :**
  - évaluer l'efficacité du programme de dépistage du DICS (analyse de la littérature et analyse médico-économique de l'étude pilote DEPISTREC).
- **Sur la dotation en personnel et en équipement nécessaires à ce dépistage :**
  - prévoir les compétences et les équipements nécessaires pour mettre en place un dépistage d'une telle ampleur ;
  - analyser si une centralisation de l'analyse des échantillons dans un nombre restreint de laboratoires équipés pour la quantification des TRECs est à envisager (pour s'assurer du bon niveau de l'expertise et/ou pour des raisons économiques). Prévoir en conséquence une adaptation/modification du circuit d'acheminement des échantillons une fois prélevés ;
  - considérer la capacité de prise en charge des nouveaux cas diagnostiqués.
- **Sur les considérations éthiques :**
  - discuter des conséquences pour l'enfant et sa famille de l'existence de faux négatifs et/ou de faux positifs lors du test de dépistage par quantification des TRECs ainsi que de la détection des formes de lymphopénies T non DICS (selon le périmètre retenu) ;
  - analyser le respect des règles déontologiques en définissant les modalités pratiques du dépistage, notamment en termes de consentement des parents, de conservation des échantillons, de maintenance de la base de données, de respect de l'anonymat, du rendu des résultats et en s'assurant de leur bonne application.

## 4. Revue des critères d'évaluation

### 4.1. Maladie : histoire naturelle et épidémiologie

Le DICS recouvre un large spectre de maladies génétiques caractérisées par un déficit profond de l'immunité cellulaire et humorale (lymphopénie T, anomalies des lymphocytes B, voire des lymphocytes NK, *natural killer*). Ces anomalies entraînent une prédisposition élevée aux infections graves (lors d'une exposition à un agent infectieux, notamment lors de l'allaitement ou d'une injection de vaccin vivant). Les enfants atteints sont asymptomatiques à la naissance mais décèdent d'infections dans la première année de vie s'ils ne sont pas diagnostiqués et traités de manière appropriée (8, 13-24).

Il est souvent mentionné dans la littérature que moins de 10-20 % des enfants atteints de DICS ont un diagnostic porté en raison d'un antécédent familial de DICS (8-10, 16, 20, 21, 25, 26), ce qui explique que très peu d'enfants bénéficient à ce jour d'une identification précoce à la naissance ni d'un dépistage prénatal. Ce pourcentage de DICS diagnostiqués sur antécédent familial serait de 30 % au Royaume-Uni (27-29), Gaspar 2015 (communication personnelle). En France, d'après les données du registre CEREDIH, moins de 10 % des cas de DICS sont diagnostiqués sur un antécédent familial mais 30 % des cas de DICS répertoriés auraient un antécédent familial retrouvé lors d'une recherche rétrospective (sur 1 à 3 générations, fratrie, parents, oncles, tantes, cousins).

Les premiers signes cliniques surviennent en général avant 3 mois (en moyenne vers 2 mois selon le CLSI (8), au plus tard avant 1 an). À l'âge de 3 mois, la plupart auront eu une infection sévère (8). Les principales complications du DICS sont des infections graves (pneumonies, méningites, septicémies), qu'elles soient virales (cytomégalovirus – CMV, Epstein-Barr – EBV), bactériennes (staphylocoque, tuberculose – *Mycobacterium tuberculosis*), ou fongiques (*Pneumocystis* sp, *Aspergillus* sp. ; candidoses)<sup>3</sup>. Certains patients peuvent également développer une maladie du greffon contre l'hôte, dans les suites de la greffe de CSH (8, 30-33).

#### 4.1.1. Étiologie du DICS

##### Classification selon la ou les anomalies génétiques

À ce jour, il y aurait plus de 400 anomalies génétiques connues en rapport avec des déficits immunitaires primaires (toutes lymphopénies confondues). Les mutations responsables d'un DICS concerneraient au moins environ une vingtaine de gènes différents (source : *International Union Immunological Societies* (IUIS<sup>4</sup>) (34, 35) et CEREDIH). Les défauts moléculaires comprennent : défauts de signalisation de cytokine (*IL2RG*, *JAK3*, *IL7RA*), défauts des récepteurs des lymphocytes T (*CD3D*, *CD3E*, *CD3Z*), recombinaison d'ADN des régions spécifiques (*RAG1*, *RAG2*, *DCLRE1C*, *LIG4*, *XLF-NHEJ1*, *PRKDC*), anomalies du métabolisme (*ADA*, *AK2*) et autres (*PTPRC*, *CORO1*). En fonction du phénotype immunologique, deux catégories sont établies :

<sup>3</sup> Infections par une multitude d'agents infectieux possibles tels que : virus (CMV (cytomégalovirus), EBV (Epstein-Barr virus), syncytial respiratoire, adénovirus, rotavirus, *parainfluenzae*, *herpès simplex*, varicelle, polio, rubéole...), *Pneumocystis jiroveci*, *Pneumocystis carinii*, *Cryptosporidium*, *Mycrosporidium*...

<sup>4</sup> IUIS : *International Union of Immunological Society* : organisme ayant succédé (dans les années 1990) à un comité constitué sous les auspices de l'OMS en 1970 pour catégoriser/cataloguer les déficits immunitaires primitifs (DIP, PID), aussi dénommés DI héréditaires (DIH).



- T-B+, caractérisée par l'absence de lymphocytes T et la présence de lymphocytes B non fonctionnels ;
- T-B-, dans laquelle les cellules T et B sont absentes.

Les deux catégories ont diverses formes, avec ou sans cellules tueuses naturelles (NK).

La classification de l'IUIS de 2019 (*International Union of Immunological Society*) est présentée dans le Tableau 3.

Différentes formes de DICS sont ainsi classiquement répertoriées à l'origine du déficit immunitaire : la forme qui était considérée classiquement comme la plus fréquente (45-50 % des cas de DICS) est le DICS lié à l'X (DICS-X1 : déficience de la chaîne gamma commune due à une mutation du gène *IL2RG* du chromosome X), suivi du déficit en adénosine désaminase (ADA) (15 %), de la déficience de la chaîne alpha du récepteur IL-7 (11 %) et du déficit en Janus kinase 3 (10 %).

Toutefois, des études plus récentes mettent en évidence une répartition différente des cas de DICS selon le type de DICS. Ainsi, une revue publiée en 2014 (sur 11 États des États-Unis (21)) montre que le DICS lié à l'X ne représenterait que 19 % cas de DICS, le DICS dû à la mutation du gène de la recombinaison RAG1 et celui dû à la mutation du gène codant pour l'IL7 représentant 15 % et 12 % respectivement. La synthèse de van der Spek *et al.* (36) confirme cette moindre fréquence du DICS lié à l'X. En France également (CEREDIH, données transmises), le DICS-ADA représenterait 14 % des cas de DICS et le DICS IL2RG lié à l'X, JAK3 et RAG 17 %-19 % chacun.

Enfin, des mutations génétiques (syndrome du lymphocyte nu, déficit en ZAP 70...) seraient à l'origine de déficits immunitaires combinés non sévères (DIC). La liste des différentes formes de DICS est évolutive selon la découverte de mutations (2 nouvelles mutations en 2021 : *PAX* et *SLP7* (37)) et quelques différences peuvent exister entre pays sur les mutations DICS retenues.

Tableau 3. Classification internationale du DICS d'après l'*International Union of Immunological Societies, 2020 (35)*

Maladie	Gène	Héré-dité	Cellules T	Cellules B	Ig	Caractéristiques associées
<b>T-B+</b>						
Déficit $\gamma$ c lié à l'X	<i>IL2RG</i>	Lié à l'X	Très bas	Normal à élevé	Bas	NK bas
Déficit JAK3	<i>JAK3</i>	AR	Très bas	Normal à élevé	Bas	NK bas
Déficit IL7R $\alpha$	<i>IL7R</i>	AR	Très bas	Normal à élevé	Bas	NK normal
Déficit CD45	<i>PTPRC</i>	AR	Très bas	Normal	Bas	Cellules $\gamma/\delta$ T normal
Déficit CD3 $\delta$	<i>CD3D</i>	AR	Très bas	Normal	Bas	NK normal, absence de cellules $\gamma/\delta$ T
Déficit CD3 $\epsilon$	<i>CD3E</i>	AR	Très bas	Normal	Bas	NK normal, absence de cellules $\gamma/\delta$ T
Déficit CD3 $\zeta$	<i>CD3Z</i>	AR	Très bas	Normal	Bas	NK normal, absence de cellules $\gamma/\delta$ T
Déficit Coroin-1A	<i>CORO1A</i>	AR	Très bas	Normal	Bas	Thymus détectable
Déficit LAT	<i>LAT</i>	AR	Normal à bas	Normal à bas	Élevé	DICS typique ou DIC (avec adénopathie, splénomégalie, infect. récurrentes + auto-immunité)
<b>T-B-</b>						
Déficit RAG	<i>RAG1</i> <i>RAG2</i>	AR	Très bas	Très bas	Diminués	NK normal mais risque accru de rejet de greffe possiblement dû à des NK activés
Déficit Artemis	<i>DCLRE1C</i>	AR	Très bas	Très bas	Diminués	NK normal mais risque de rejet de greffe possiblement dû à des NK activés, sens. aux radiations
Déficit DNA PKcs	<i>PRKDC</i>	AR	Très bas	Très bas	Variable	NK normal, sens. à la radiation, microcéphalie
Déficit Cernunnos/XLF	<i>NHEJ1</i>	AR	Très bas	Très bas	Diminués	NK normal, sens. à la radiation, microcéphalie
Déficit DNA ligase IV	<i>LIG4</i>	AR	Très bas	Très bas	Diminués	NK normal, sens. à la radiation, microcéphalie
Déficit ADA	<i>ADA</i>	AR	Très bas	Bas, décroissant	Bas, décroissant	NK bas, défaut osseux, peut avoir une protéinose alvéolaire pulmonaire, troubles cognitifs
Déficit AK2	<i>AK2</i>	AR	Très bas	Très bas	Diminués	Dysgénésie réticulaire avec neutropénie ; surdité
Déficit RAC2	<i>RAC2</i>	AD GOF	Très bas	Très bas	Bas, faible réponse	Infections récurrentes, prolifération lymphocytaire ; neutropénie
D'autres déficits immunitaires combinés (DIC), généralement moins profonds que le DICS, sont répertoriés dans cette classification						
Ac : anticorps ; AR : autosomique récessif ; AD : autosomique dominant ; Ig : immunoglobulines ; sens. : sensibilité						

#### 4.1.2. Situations cliniques à TRECs indétectables

Différentes situations cliniques avec TRECs indétectables sont définies par le *Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)* (8) et reprises par plusieurs publications de référence (13, 38-40), l'*International Union of Immunological Societies* (34, 41) et ses mises à jour en 2019 (35, 42). Elles sont répertoriées dans le Tableau 4. Le DICS, étant caractérisé par un déficit profond de l'immunité cellulaire et humorale, fait partie de ces situations cliniques à TRECs indétectables. Il en est de même de plusieurs autres types de lymphopénies T (non DICS) sévères qui peuvent nécessiter une prise en charge thérapeutique, notamment par greffe.

La technique de quantification des *T-cell receptor excision circles* (TRECs) permet de mesurer la sortie des lymphocytes T matures du thymus (« naïfs ») et est ainsi un bon marqueur de la qualité de la thymopoïèse. Les TRECs sont indétectables ou en quantité très faible chez les patients atteints de lymphopénie T profonde, un niveau bas de TRECs étant le reflet d'une lymphopénie T.

**Tableau 4. Les « situations cliniques avec TRECs indétectables » d'après le *Clinical Laboratory Standards Institute*, 2013 (8)**

Pathologie	Niveau de lymphopénie T	Sévérité et prise en charge thérapeutique
DICS typique (mutation DICS)	< 300 LT autologues/ $\mu$ L (ou > 300 LT/ $\mu$ L dans un contexte de passage transplacentaire de LT maternels)	Très sévère Nécessité de traitement (greffe, enzyme, thérapie génique)
DICS atténué et syndrome d'Omenn (mutation hypomorphe sur gène DICS)	300 à 1 500 LT autologues/ $\mu$ L (avec peu de LT naifs et absence de passage transplacentaire de LT maternels)	Très sévères cliniquement Nécessité de traitement (greffe, enzyme, thérapie génique)
DICS variant (mutation inconnue)*	300 à 1 500 LT autologues/ $\mu$ L	Fonction T +/- altérée Nécessité ou non de traitement (greffe, enzyme, thérapie génique)
Syndromes avec lymphopénie T secondaire : Di George, Charge, T21, Jacobsen, RAC2, DOCK8, ataxie télangiectasie	$\leq$ 1 500 LT autologues/ $\mu$ L	Nécessité ou non de traitement (greffe, enzyme, thérapie génique)
Lymphopénies T secondaires à une pathologie**	$\leq$ 1 500 LT autologues/ $\mu$ L	Nécessité ou non de traitement (greffe, enzyme, thérapie génique)
Lymphopénies T secondaires à grande prématurité	$\leq$ 1 500 LT autologues/ $\mu$ L	Nécessité ou non de traitement (greffe, enzyme, thérapie génique) Normalisation avec l'âge
Lymphopénies T idiopathiques	$\leq$ 1 500 LT autologues/ $\mu$ L	Nécessité ou non de traitement (greffe, enzyme, thérapie génique)

\* Les DICS variants sont reclassés par certains auteurs dans les lymphopénies T idiopathiques.

\*\* Lymphopénies T secondaires à d'autres pathologies (< 1 500 LT/ $\mu$ L) telles que : atresie gastro-intestinale, chirurgie cardiaque avec ou sans thymectomie, leucémie néonatale, traitement de la mère par immunosuppresseur, lymphangiectasie intestinale, anasarque, infection à VIH congénitale.

LT : lymphopénies T ;  $\mu$ L : microlitre

### 4.1.3. Épidémiologie

#### 4.1.3.1. Incidence à la naissance des maladies à l'étranger

L'analyse des données de la littérature est fondée sur des études récentes reposant sur un dépistage néonatal systématique à la naissance, notamment par la technique des TRECs.

L'incidence du DICS est très variable selon les pays, voire entre les différents États du programme de DNN aux États-Unis (21, 36). Le Tableau 5 résume le nombre de cas détectés à la naissance et l'incidence du DICS et des autres lymphopénies T profondes, décrits à l'étranger (études épidémiologiques, programmes nationaux ou par État/région).

L'incidence du DICS et celle des lymphopénies T non DICS varient selon les lieux.

##### – Pour le DICS

L'incidence varie dans une fourchette de 1/130 000 (Chine (43)) à 1/22 000 (Norvège (44) et Israël (45)). Dans ces deux derniers pays, le taux d'incidence élevé serait en lien avec leur génétique populationnelle (en Israël, effet fondateur et haut taux de consanguinité).

L'incidence du DICS est très élevée (1/2 000-3 000 naissances) dans certaines populations natives (autochtones) à forte consanguinité de certains pays, tels que les Indiens Navajo aux États-Unis ou les « premières nations », inuits et métis au Canada.

Hormis ces situations particulières, la fourchette d'incidence du DICS à retenir est de **1/70 000** (voire 1/85 000 si spécification DICS typique fournie) à **1/22 000**.

Dans les pays européens, l'incidence du DICS se situerait aux environs de 1/60 000 cas par an.

**L'étude DEPISTREC a décrit une incidence du DICS typique de 1/63 500 naissances (n = 3) qui est comparable aux incidences observées dans plusieurs des pays européens.**

**Tableau 5. Incidence du DICS et des lymphopénies T non DICS : principales publications de 2011 à 2021**

Auteur, Année, Pays, (Réf)	Inclus (n)	DICS (n)	Incidence	Autres lymphopénies (n)	Incidence
Hale, 2021, États-Unis (46)	720 038	9*	1/80 000	160	1/4 500
Strand, 2020, Norvège (44)	88 000	4	1/22 000	NP	NP
Argudo-Ramirez, 2019, Catalogne (47) (2017-2018)	130 000	1 (typique)	1/130 000	13 LT non transitoires	1/10 069
Argudo-Ramirez, 2021, Catalogne (48)	222 857	3 (typiques)	1/74 187	17 LT non transitoires	1/13 109
Amatuni, 2019, Californie (26)	3 252 156	50* Dont 35 typiques	1/65 000 1/85 500	213** 163***	1/15 300 1/19 900
Zetterström, 2017, Suède (49) (2013-2017)	89 462	2 (typiques)	1/45 000	91 (non DICS typiques)	NP
Rechavi, 2017, Israël (45)	177 277	8* 5 typiques	1/22 500	34***	NP
Barbaro, 2017, Suède (50)	58 834	1	1/59 000	NP	NP
Chien, 2015, Taïwan (19)	106 391	2 (typiques)	1/53 000	16	NP
Chien, 2017, Taïwan (43)	920 398	7 (typiques) 15 ****	1/131 485	117 LT NDICS	NP
Williams, 2013-2014, Nouvelle-Zélande (51, 52)	9 431	8	1/104 215	NP	NP
de Pagter, 2015, Pays-Bas (53)	180 000 par an	43 Dont 32 typiques	1/63 000	NP	NP
Gaspar (communication personnelle 2015)	4 012 614	82	1/48 900	NP	NP
Kwan, 2014, États-Unis (21)	3 030 083	52 *	1/58 000	411***	1/7 372 (tous les États) 1/32 000 (Californie) à 1/2 100 (Michigan)
Kwan, 2013, Californie, États-Unis (20)	993 724	13*	1/76 440	50** 37***	1/19 000 1/27 000
Verbsky, 2012, Wisconsin, États-Unis (54)	207 696	5****	1/42 000	33	
Vogel, 2014, New York, États-Unis (55)	485 912	10 * 9 typiques	1/48 000	87 97**	1/5 600 1/5 000
Brown, 2011, Royaume-Uni (1982-2010) (56)	NP	108 60 : familial 48 cas index	-	-	-
Thomas, 2015, France, DEPISTREC (9, 10) (2015-2016)	190 517	3 (typiques)	1/63 500	3 DIC 56 LT NDICS/DIC 59 LT NDICS-Ty. 26 LT NDICS-Ty < 1 500 62 LT (< 2 500)	DIC : 1/63 500 LT NDICS/DIC : 1/3 400 LT NDICS-Ty : 1/3 230 LT NDICS-Ty < 1 500 : 1/7 300 Toutes LT** < 2 500 : 1/3 072

\* DICS typiques et DICS atténués ; \*\* y compris les cas de DICS ; \*\*\* sans DICS (typiques ou atténués) ; \*\*\*\* tous DICS (typiques + atténués + variants) ; LT NDICS : lymphopénies T non DICS ; LT NDICS-Ty : lymphopénies T non DICS typique ; NP : non présenté

## – Pour les lymphopénies T non DICS

L'incidence des lymphopénies T non DICS est comprise entre **1/19 000 et 1/6 000**.

Ainsi, sur l'ensemble des articles publiés, y compris en France, les lymphopénies T non DICS sont environ entre 3 à 10 fois plus fréquentes que le DICS.

Les types de lymphopénies T DICS et non DICS ont été répertoriés dans le bilan à 6 ans du dépistage en Californie (États-Unis) publié en 2019 par Amatuni *et al.* (26). Dans ce programme, qui a dépisté 3 252 156 nouveau-nés, 213 (38 %) avaient un niveau de lymphocytes T absent ou < 1 500/ $\mu$ L, dont 163 lymphopénies T non DICS et 50 DICS.

### 4.1.3.2. Incidence du DICS en France

**Le registre CEREDIH** permet d'estimer que le nombre de nouveau-nés atteints par une des maladies « ciblées » par le DNN devrait être de l'ordre de 14 par an (cf. Tableau 6. Cas de DICS répertoriés dans le registre CEREDIH). Cette fréquence étant respectivement de 9, 1 et 4 par an pour le DICS, le syndrome d'Omenn et le DIC lymphopénique (< 1 500 LT/ $\mu$ l).

Tableau 6. Cas de DICS répertoriés dans le registre CEREDIH

Période	2012-2016 Nombre de cas/an	1998-2018 Nombre de cas ensemble du registre
Total	14	253
DICS typique	9 (64,3 %)	153 (60,4 %)
DIC lymphopénique	4 (28,6 %)	74 (29,3 %)
Syndrome d'Omenn	1 (7,1 %)	26 (10,3 %)

Sur l'ensemble du registre, avec **253 enfants sur 20 ans**, le DICS est la catégorie de maladies la plus fréquente. Ces estimations sont à prendre avec précaution car elles ne tiennent compte que des cas déclarés par les pédiatres au registre et sont donc *a priori* sous-estimées.

Les données issues du registre n'apportent pas d'information sur la fréquence des autres situations cliniques avec lymphopénies T sévères qui pourraient être identifiées lors du DNN par quantification de TREC et qui seraient plus fréquentes que le DICS selon les données de la littérature.

**D'après DEPISTREC, l'incidence des lymphopénies T non DICS** (typiques) s'élève à **1/3 200 naissances** au seuil de 2 500 LT/ $\mu$ L ; cette incidence élevée observée sur DEPISTREC est expliquée par le fait que le seuil de LT/ $\mu$ L choisi était plus élevé que pour les autres études.

**Sur l'ensemble de ces données**, le nombre estimé de cas attendus en France par an est présenté ci-dessous.

Tableau 7. Nombre de cas attendus en France par an pour 750 000 naissances

Type de lymphopénies T ciblées	pour 750 000 naissances	
DICS typique, à partir de DEPISTREC	12	Dans la cible du DNN = 25
DIC atténué et variant, à partir de DEPISTREC	12	
Syndrome d'Omenn, à partir du registre	1	
Autres lymphopénies T non DICS qui ne sont pas dans la cible du dépistage mais qui seront repérées	193*	En dehors de la cible = 193 en excluant les prématurés

\* en excluant les prématurés, donc en considérant les syndromes de causes génétiques : 7, les lymphopénies secondaires : 15, et les idiopathies : 27, au total 49 (750 000 \* 49/190 517 = 193)

#### 4.1.4. Conclusion sur la maladie : histoire naturelle et épidémiologie

- Le DICS, groupe de maladies rares mais extrêmement graves, recouvre un large spectre de maladies génétiques caractérisées par un déficit profond de l'immunité cellulaire et humorale.
- Ces anomalies entraînent une prédisposition élevée aux infections graves (lors d'une exposition à un agent infectieux, notamment lors de l'allaitement ou d'une injection de vaccin vivant).
- L'histoire naturelle du DICS est connue : généralement asymptomatique à la naissance, il existe une période préclinique au cours de laquelle la maladie peut être décelée. En effet, les premiers symptômes (infection) surviennent en règle générale vers l'âge de deux-trois mois. Sans traitement, la plupart des enfants décèdent d'infections dans la première année de vie s'ils ne sont pas diagnostiqués et traités de manière appropriée (isolement et traitements prophylactiques puis greffe de CSH).
- L'histoire naturelle des lymphopénies T non DICS semble moins univoque que celle du DICS. Généralement, ces enfants sont asymptomatiques à la naissance et il existe une période préclinique au cours de laquelle la maladie peut être décelée. En revanche, l'évolution sans traitement est moins bien connue.
- L'incidence estimée dans la littérature varie entre 1/70 000 et 1/22 000 pour le DICS et entre 1/19 000 et 1/6 000 pour les lymphopénies T non DICS.
- En France, l'étude pilote DEPISTREC a estimé l'incidence à 1 cas pour 63 500 naissances pour le DICS (typique) et à 1 cas pour 3 200 naissances pour les lymphopénies T non DICS.

#### Avis du GT

**Le GT n'a pas ajouté de commentaires à ces conclusions.**

## 4.2. Test de dépistage : performances du test TREC

Le Tableau 8 décrit les différents kits de détection des TRECs retrouvés dans la littérature, les seuils de détection de TRECs (copies/ $\mu$ L) et l'âge au prélèvement de l'échantillon de sang séché.

**L'âge du nouveau-né**, étant arrivé au terme de la gestation, au moment du prélèvement de l'échantillon est en effet important, car la concentration des TRECs, comme celle d'autres marqueurs métaboliques, peut varier au cours de la période néonatale. Dans les études pilotes et les programmes publiés, le moment du prélèvement de l'échantillon variait entre les 24 et 72 premières heures de vie (19, 21, 45, 49), pouvant atteindre 5 jours dans une étude en Espagne (57). Mais toutes les études n'ont pas fourni cette information.

Il est observé une grande hétérogénéité selon les études pilotes/programmes du nombre de copies par  $\mu$ L choisi comme seuil de détection de TRECs (valeurs extrêmes allant de  $< 6$  à  $< 252$  copies/ $\mu$ L) avec toutefois un seuil majoritairement compris entre 20 et 40 copies/ $\mu$ L.

Trois programmes/études pilotes en Suède (49), Espagne (57) et dans les États Delaware/Michigan (21) ont utilisé une valeur seuil inférieure à 10 copies/ $\mu$ L, tandis que dans trois autres (à New York (55), au Massachusetts et au Texas (21)), le seuil était très élevé, se situant entre 150 et 250 copies/ $\mu$ L.

Dans quelques programmes, les seuils ont été réajustés au cours du temps, souvent à la baisse, comme en Suède, où il a été modifié trois fois (49), ou au Texas (seuil abaissé de 200 copies/ $\mu$ L à  $< 150$  copies/ $\mu$ L (21). En Catalogne, l'algorithme décisionnel utilisé initialement, fondé sur celui de l'étude DEPISTREC (cf. *infra*), a été modifié après un an : abaissement du seuil de TRECs du retest de 34 à 24 copies/ $\mu$ L tout en gardant le seuil de TRECs de détection finale à 20 copies/ $\mu$ L (47, 48). Ces ajustements ont été réalisés pour réduire le nombre de faux positifs.

Le seul programme qui a revu le seuil à la hausse de 25 copies/ $\mu$ L, à 40 copies/ $\mu$ L est celui du Wisconsin (54, 58).

**L'hétérogénéité des seuils de TRECs** est confirmée par la revue de van der Spek *et al.* de 2015 (36) qui a observé que les seuils varient en général entre 20 et 40 copies TREC/ $\mu$ L, et que le seuil de 25 copies/ $\mu$ L est souvent retenu. Cette revue insiste sur le fait que la diminution du niveau du seuil de TRECs :

- réduirait le nombre de retests et le nombre d'échantillons référés en cytométrie ;
- ne devrait pas diminuer la sensibilité du dépistage du DICS dont les niveaux de TRECs sont quasiment toujours  $< 25$  TRECs/ $\mu$ L ;
- réduirait, par contre, celle des « autres lymphopénies T » qui seront moins détectées.

Quelques différences peuvent être observées dans l'utilisation des kits d'extraction et d'analyse de l'ADN, mais la plupart des programmes/études utilisaient la PCR quantitative en temps réel (qPCR-RT) et tous, un contrôle,  $\beta$ -actine (ACTB) ou en RNase P, qui évalue l'intégrité de l'ADN de chaque échantillon analysé.

Chez les nouveau-nés prématurés, quelques pays ou États aux États-Unis ont établi un protocole spécifique. Ainsi, deux prélèvements sont prévus, l'un à la naissance, l'autre à l'âge correspondant à l'âge gestationnel de 37 semaines d'aménorrhée pour retester et comparer les résultats de TRECs (Suède (49), Wisconsin (54, 58), Delaware (21) et New York (55)).



**Tableau 8. Résumé des caractéristiques de l'analyse par quantification des TRECs : âge au dépistage, seuil, test, d'après les programmes étrangers**

Auteur, année, pays, réf.	Âge au DNN	Seuil (copies/ $\mu$ l)	Test		
			Méthode d'extraction de l'ADN	PCR	Gène de contrôle
Strand, 2020, Norvège (44)	48-72 h	TREC $\leq$ 25	QIAGEN	RT-qPCR (TViiA7 Real-Time PCR System)	ACTB
Amatuni, 2019, Californie, États-Unis (26)	-	TREC < 18	Enlite neonatal TREC kit	PCR couplée à TR-FRET (transfert d'énergie par résonance de fluorescence mesuré en temps résolu)	ACTB
Argudo-Ramirez, 2019-2021, Espagne (47, 48)	<44h	TREC < 34 $\searrow$ TREC < 20	Enlite neonatal TREC kit	PCR couplée à TR-FRET (transfert d'énergie par résonance de fluorescence mesuré en temps résolu)	ACTB
Zetterström, 2017, Suède (49)	> 48 h	TREC < 10 $\searrow$ KREC < 6	QIAGEN	RT-qPCR (TViiA7 Real-Time PCR System) Triplex (TREC/KREC/ACTB)	ACTB
de Felipe, 2017, Espagne (57)	3-5 j	TREC < 6 KREC < 4	QIAGEN	RT-qPCR Triplex (TREC/KREC/ACTB)	ACTB
Rechavi, 2017, Israël (45)	24 h	TREC < 23	Kit Enlite™	RT-qPCR (ABI PRISM 7900) Singleplex (TREC/ACTB)	ACTB
Chien, 2015, Taïwan (19)	<72 h	TREC < 40	QIAGEN	RT-qPCR (TaqMan® Gene Expression Master Mix)	RNase P
Kwan, 2015, États-Unis, Navajo (59)	24 h	TREC < 40 $\searrow$ TREC < 25	QIAGEN	RT-qPCR (7900 HT Real-Time PCR System) Singleplex	ACTB
Kwan, 2013, Californie, États-Unis (20)	-	TREC < 40 $\searrow$ TREC < 25	QIAGEN	RT-qPCR (7900 HT Real-Time PCR System) Singleplex	ACTB
Verbsky, 2012, Wisconsin, États-Unis (54, 58)		TREC < 25 TREC < 40 $\uparrow$	QIAGEN	RT-qPCR Singleplex	ACTB
Vogel, 2014, New York, États-Unis (55)	-	TREC $\leq$ 200	Tampon de lyse des globules rouges	RT-qPCR (TaqMan®) Multiplex	RNase P
Kwan, 2014, États-Unis (21), 11 États dont :					
<b>Colorado</b>	-	TREC $\leq$ 40	-	qPCR	ACTB
<b>Connecticut</b>	-	TREC $\leq$ 30	-	qPCR	RNase P
<b>Delaware</b>	-	TREC < 16	-	qPCR	RNase P
<b>Massachusetts</b>	-	TREC < 252	-	qPCR Multiplex (TREC/RNaseP)	RNase P
<b>Michigan</b>	-	TREC $\leq$ 7	-	qPCR	ACTB
<b>Mississippi</b>	-	TREC < 40 $\searrow$ TREC < 25	QIAGEN	RT-qPCR (Light cycler) Singleplex	ACTB
<b>Texas</b>		TREC < 200 TREC $\leq$ 150	-	qPCR	RNase P

ACTB : bêta-actine ; RT-qPCR : PCR en temps réel

$\searrow$  les seuils ont été revus à la baisse ;  $\uparrow$  seuils revus à la hausse

## Sensibilité et spécificité du test

Le seuil de TRECs est défini en fonction des lymphopénies T que l'on souhaite repérer. Si la quantification des TRECs est inférieure à ce seuil (test positif) et que la cytométrie de flux confirme une lymphopénie T inférieure au niveau de référence choisi, alors l'enfant est considéré comme atteint de lymphopénie T (confirmation diagnostique positive).

Les valeurs de sensibilité et de spécificité, fournies par certains des programmes de dépistage ou études pilotes, sont présentées dans le Tableau 9. Elles sont donc calculées pour des valeurs seuils de TRECs et de lymphopénies spécifiques à chaque programme ou étude.

Il est très souvent souligné dans la littérature que la sensibilité et la spécificité du test de quantification des TRECs pour le dépistage des lymphopénies T sévères (DICS et LT non DICS) sont très élevées (100 %-99 %).

En effet, dans les études publiées, la sensibilité et la spécificité étaient proches de 100 %. Mais, très souvent, les études pilotes/programmes ne renseignaient pas le nombre de faux négatifs, du fait de l'absence de suivi à moyen terme des enfants avec des valeurs de TREC au-dessus du seuil d'alerte (test TREC négatif) ou d'une information non disponible sur la survenue du DICS parmi eux par absence de recul au moment de la publication. Parfois, la survenue du DICS parmi ces enfants était déclarée par les médecins et il était possible d'estimer la fréquence des faux négatifs et la sensibilité.

Toutefois, dans trois États aux États-Unis, les auteurs déclarent ne pas avoir eu connaissance de l'existence des faux négatifs parmi les enfants dépistés entre : 2010 et 2012 à New York (55) ; 2008 et 2010 dans le Wisconsin (54, 58), et 2008 et 2018 dans le Massachusetts (46). L'étude réalisée en Catalogne entre 2017 et 2020 (48) souligne, dans la discussion, l'absence de faux négatifs (pour le DICS et les lymphopénies T) chez les enfants dépistés, sans plus de précisions sur la remontée de cette information.

Une sensibilité du test TREC pour le dépistage du DICS de 100 % a été rapportée par van der Spek *et al.* (36), en s'appuyant sur les résultats de 7 études rétrospectives qui ont analysé les buvards, stockés à la naissance, de 58 cas de DICS typique diagnostiqués cliniquement. Cette exploitation *a posteriori* des buvards a mis en évidence que les niveaux de TRECs étaient indétectables chez tous les enfants (60-66).

Le taux de faux positifs du test TREC est très variable d'une publication à l'autre, mais cela résulte de l'hétérogénéité des algorithmes, des seuils de TRECs et de lymphocytes T/ $\mu$ L choisis. Il varierait ainsi pour le DICS de 0,007 % à 0,20 % (majoritairement vers 0,02-0,04 %).

Le nombre de faux positifs peut avoir un impact très important dans la charge de travail des équipes du dépistage et diagnostic, donc chaque laboratoire s'efforce de trouver un seuil qui permette de diminuer les fausses alertes.

Le taux de faux positifs pour les lymphopénies T non DICS serait moindre.

La VPP [valeur prédictive positive : probabilité d'être malade en cas de test positif (TRECs bas < au seuil)] pour le DICS oscille de 0,8 % à 57 % (voire 80 %-100 % dans l'État Navajo aux États-Unis (59)). Mais la VPP la plus fréquemment rapportée reste faible, de l'ordre de 2 à 15 % ; ceci est une conséquence de la faible prévalence du DICS. Pour les maladies rares, et dans le cadre du DNN, classiquement la VPP est faible alors que la VPN (probabilité de ne pas être malade en cas de test négatif) est élevée.

La VPP pour les lymphopénies T non DICS serait plus élevée (30 %-40 %).

**Tableau 9. Performances des algorithmes dans les études pilotes et programmes de dépistage néonatal du DICS à l'étranger**

Auteur, année, référence	Population (n)	Marqueur	Seuil	Sens %	Spé %	VP (n)	FP (n)	FP (%)	VPP (%)
Strand, 2020, Norvège (44)	21 232	TREC	TREC ≤ 25	100	99,9	3	5	0,023	37,5
	88 000	TREC		100	99,9	6 (4)	30	0,034	17
Amatuni, 2019, Californie, États-Unis (26)	3 250 000	TREC	TREC < 18						
Argudo-Ramirez, 2019, Espagne (47)	129 614	TREC	TREC < 20	100	99,9	30 (3)	22	0,007	57,7
Argudo-Ramirez, 2021, Espagne (48)	220 706	TREC	TREC < 20			48	22	0,01	
Zetterström, 2017, Suède (49)	89 462	TREC KREC	TREC < 10 KREC < 6	100	99,90	5 (2 DICS)	TREC 23 KREC 65	0,10	5,4
de Felipe, 2017, Espagne (57)	8 814	TREC	TREC < 6	100	99,94	0	3	0,056	50
		KREC	KREC < 4			5	5		
Rechavi, 2017, Israël (45)	177 277	TREC	TREC < 23	100	99,97	8	38	0,021	17,4
Kwan, 2015, États-Unis, Navajo (59)	7 900	TREC	TREC < 25	100	99,98	4	1	0,012	80
Chien, 2015, Taïwan (19)	106 391	TREC	TREC < 40	Nr	Nr	2	22	0,20	8,3
Kwan, 2014, États-Unis (21) 11 États dont			TREC < 25						
<b>Wisconsin</b>	340 037	TREC	TREC < 40	100 **	99,96	4	104	0,03	3,7
<b>Colorado</b>	70 989	TREC	TREC ≤ 40	Nr	Nr	1	9	0,013	10
<b>Connecticut</b>	57 136	TREC	TREC ≤ 30	Nr	Nr	3	19	0,033	13,6
<b>Delaware</b>	11 202	TREC	TREC < 16	Nr	Nr	1	8	0,071	11,1
<b>Massachusetts</b>	293 371	TREC	TREC < 252	100	Nr	4	59	0,020	6,3
<b>Michigan</b>	162 528	TREC	TREC ≤ 7	Nr	Nr	2	112	0,069	1,8
<b>Mississippi</b>	37 613	TREC	TREC < 25	Nr	Nr	1	4	0,010	20
<b>Texas</b>	183 191	TREC	TREC ≤ 150	Nr	Nr	2	247	0,13	0,8
<b>Californie</b>	1 384 606	TREC	TREC < 25	Nr	Nr	23	183	0,13	11,2
<b>New York</b>	485 912	TREC	TREC ≤ 200	Nr	Nr	10	468	0,096	1,7
Kwan, 2013, États-Unis, Californie (20)	993 724	TREC	TREC < 25	Nr	Nr				7,5
Verbsky, 2012, États-Unis, Wisconsin (54, 58)	207 696		TREC < 40	100* *					2,8
Vogel, 2014, États-Unis, New York (55)	485 912		TREC ≤ 125r	100* *	99,90	10	468	0,096	2,1 ?

\* nombre de copies/μL

l : initial ; r : répétition

## Sensibilité et spécificité dans l'étude pilote DEPISTREC

Une valeur seuil a été définie sur 3 000 échantillons anonymisés avant le démarrage de l'étude. Dès le début, puis tout au long de l'étude, des paramètres de surveillance ont été mis en place et notamment le suivi des moyennes de TREC et le taux de rappel des enfants soit pour un buvard de contrôle, soit pour une visite avec le pédiatre. Les premiers résultats ont montré des valeurs de TREC plus basses et un taux d'échantillons positifs plus élevé qu'attendu et variable d'un lot à l'autre de réactif.

C'est pourquoi les valeurs seuils ont évolué au cours des premiers mois d'étude pour se stabiliser au bout de 4 mois. Ainsi, deux valeurs seuils ont été arrêtées définitivement pour les TRECs : une pour le test initial et une pour les retests. Un test initial  $< 35$  copies TRECs/ $\mu\text{L}$  entraîne un retest en duplicate sur le même buvard. Pour ce retest, si deux valeurs sur trois étaient  $< 21$  copies TRECs/ $\mu\text{L}$ , en fonction du terme, de la présence ou non du gène de référence, une consultation ou un buvard de contrôle étaient demandés, selon un algorithme décisionnel défini. L'algorithme défini au départ a été modifié en cours d'étude pour s'adapter au taux de rappel jugé trop élevé. L'algorithme définitif a été utilisé depuis mai 2016 (cf. *infra*).

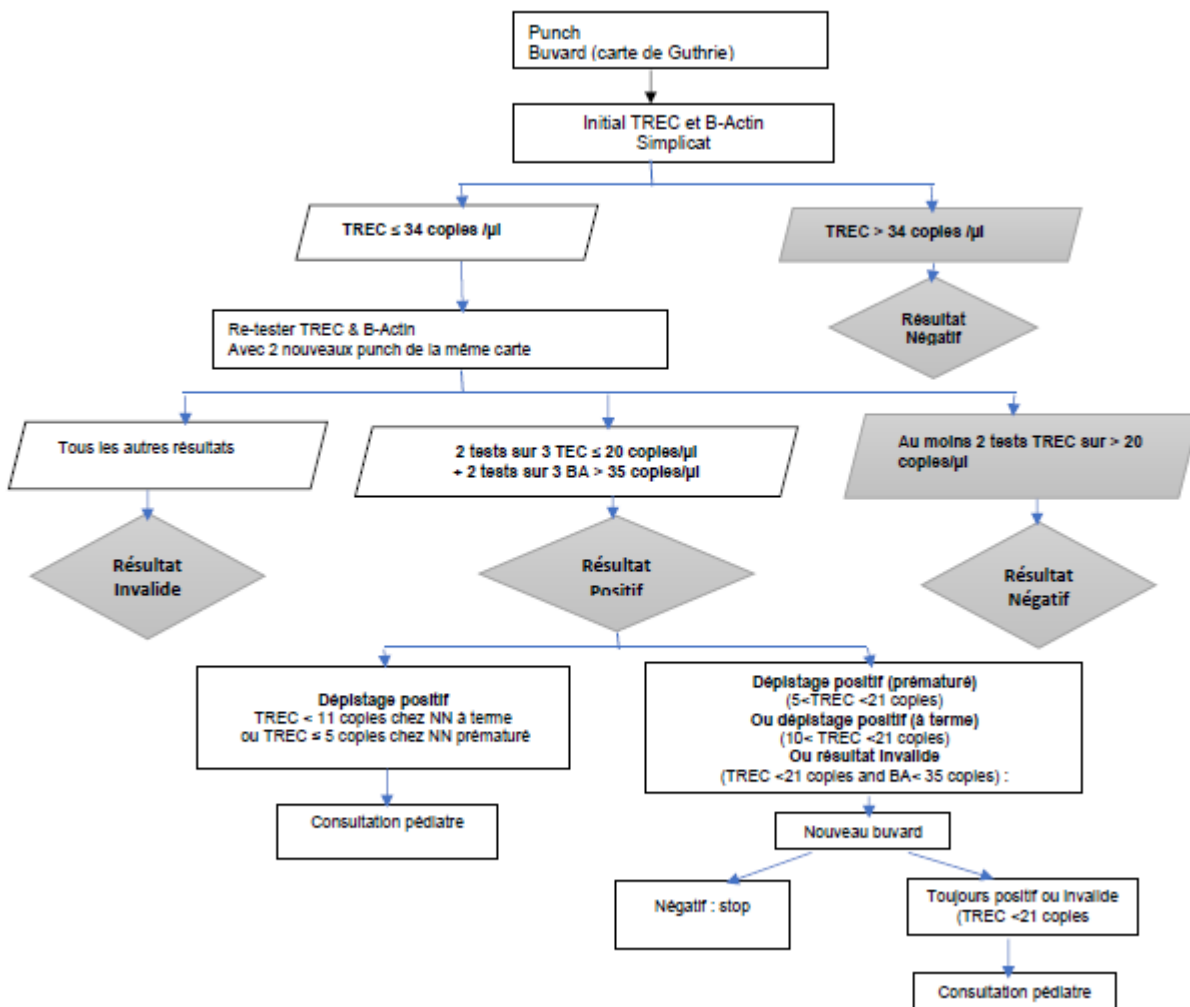


Figure 1. Algorithme décisionnel de DEPISTREC validé en mai 2016

Des analyses statistiques descriptives (médiane des TRECs, percentiles, délais de rendu de résultat) et l'évaluation du taux de rappel d'un enfant ont été effectuées. La base de données des résultats a été extraite après 50 000 résultats validés biologiquement, puis 100 000 résultats pour extraire des données statistiques. Les taux de rappel ont été évalués après 50 000, 100 000 et 150 000 échantillons validés, et à chaque fois présentés à un comité scientifique indépendant. L'analyse finale a été effectuée après gel de la base après que tous les échantillons reçus ont été testés.

Une sensibilité de 100 % a été estimée à partir du groupe « témoins ». Pour 21 de ces enfants atteints du DICS diagnostiqué cliniquement, le buvard de naissance avait été conservé et a été analysé rétrospectivement par le test TREC. Il a été constaté une absence de faux négatifs du test TREC (tous avaient des niveaux de TRECs très bas à la naissance), ce qui a permis d'estimer la sensibilité du test

TREC pour le DICS à 100 % (au seuil de 21 copies de TREC/ $\mu$ L). Ces données ne peuvent s'interpréter que pour le DICS et pas pour les lymphopénies T.

Les résultats de l'étude DEPISTREC sont comparables à ceux de la littérature (Annexe 4).

#### 4.2.1. Taux de rappel

Les différents programmes et études pilotes étrangers utilisent des seuils de TRECs et des algorithmes très variables qui influencent le nombre de retests sur le buvard initial, le nombre de rappels pour réaliser les seconds buvards, et/ou pour une consultation en pédiatrie (pour envoi en cytométrie de flux de confirmation diagnostique). Les résultats comparatifs sont présentés dans le Tableau 10.

Certains auteurs signalent que 40 % à 60 % des rappels sont réalisés chez des nouveau-nés nés prématurément (< 37 semaines d'aménorrhée). Ces résultats peuvent être dus à l'absence d'un protocole spécial pour les cas prématurés (19, 45), ou à la modification du seuil du témoin de référence au cours de l'étude (45, 48).

Un traitement immunosuppresseur au cours de la grossesse était à l'origine de la lymphopénie dans environ 20 % des cas (49, 54, 58).

Le taux de rappel après le retest (essentiellement pour faire un 2<sup>d</sup> buvard) est très variable entre les études, de 0,04 à 0,4 %, voire 0,69 % pour un programme.

Le taux de convocation en consultation (pour envoi en cytométrie de flux pour confirmation diagnostique) varie entre 0,02-0,13 %.

- La maladie a été confirmée sur 40 % des échantillons analysés par cytométrie ; cependant, seulement 4 % étaient des cas de DICS et environ 36 % étaient des lymphopénies non DICS.

Pour le Royaume-Uni, Adams *et al.* (65) montraient en 2014, sur une étude portant sur 5 081 échantillons sanguins, que le pourcentage de cas présumés positifs à adresser en cytométrie variait selon le seuil de TREC choisi ; il était de 0,04 %, 0,12 %, 0,3 % et 1 %, au seuil respectivement de 20, 30, 35 et 40 copies de TRECs/ $\mu$ L.

Une modélisation réalisée par l'Université de Sheffield (28, 29) qui reprend les données de l'étude d'Adams *et al.* (65) réalisée au Royaume-Uni, confirme que le taux de rappel varie de 0,04 % à 1 % quand le seuil de TREC retenu passe de 20 copies de TRECs/ $\mu$ L à 40 copies de TRECs/ $\mu$ L. En conséquence, le nombre d'enfants à rappeler annuellement en cas de mise en place du dépistage du DICS au Royaume-Uni serait alors de 322, 840, 7 000 enfants respectivement en cas de seuil retenu de 20, 30, 40 copies TRECs/ $\mu$ L.

**Tableau 10. Taux de rappel**

Auteur, année, pays, réf.	Popula- tion (n)	Rappel après le retest de TREC, %	Rappel en consultation (enfants adressés en cy- tométrie), N, %		Confirmés	
					DICS	LT
Strand, 2020, Norvège (44)	21 232*	TREC = 0,17	8***	0,038 ?	3	
	88 000**	TREC = 0,09	35***	0,039 ?	4	1 + 1T21
Amatuni, 2019, Californie, États-Unis (26)	3 252 156	Nr	562	0,017	50	213
Argudo-Ramirez, 2019, Espagne (47)	129 614	TREC = 0,23	30	0,02	1	13 et 4 transitoires
Argudo-Ramirez, 2021, Espagne (48)	220 706	TREC = 0,19	48	0,02	3	17 et 1 transitoire
Zetterström, 2017, Suède (49)	89 462	TREC = 0,04	25	0,028	2	23
		TREC/KREC= 0,13	93	-	2	91
de Felipe, 2017, Espagne (57)	8 814	TREC/KREC= 0,11	5	0,055	0	5
Adams, 2014, Royaume-Uni (65)	5081	Nr	2	0,046	Nr	Nr
Rechavi, 2017, Israël (45)	177 277	TREC = 0,3	46	0,02	8	27
Chien, 2015, Taïwan (19)	106 391	TREC = 0,4	24	0,02	2	16
Barbaro, 2017, Suède (50)	58 834	0,11	Nr	0,005	1	Nr
Comeau, 2010, États-Unis, Massa- chusetts (67)	77 491	0,69	Nr	0,07	Nr	Nr
Kanegae, 2014-2016, Brésil (68, 69)	8 692	-	4	0,05	0	Nr
Kwan, 2015, États-Unis, Navajo (59)	7 900	Nr	10	-	4	1
Kwan, 2013, États-Unis, Califor- nie (20)	993 724	TREC = 0,08	161	0,02	13	37
Verbsky, 2012, États-Unis, Wiscon- sin (54, 58)	207 696	TREC = 0,14	72	0,04	5	33
Vogel, 2014, États-Unis, New York (55)	485 912	TREC = 0,27	531	0,10	10	87
Kwan, 2014, États-Unis (21) 11 États dont	3 030 083	NP	Nr	NP	52	411
Wisconsin	340 037	NP	108	0,03	4	49
Californie	1 384 606	NP	206	0,015	23	80
New York	485 912	NP	478	0,098	10	84
Colorado	70 989	NP	10	0,014	1	4
Connecticut	57 136	NP	22	0,038	3	9
Delaware	11 202	NP	9	0,08	1	4
Massachusetts	293 371	NP	63	0,02	4	51
Michigan	162 528	NP	114	0,07	2	78
Mississippi	37 613	NP	5	0,013	1	5
Texas	183 191	NP	249	0,13	2	82

\* étude pilote ; \*\* programme national ; \*\*\* diagnostic par NGS (panel des gènes) à la place de cytométrie ; NP : non précisé

## Taux de rappel dans l'étude pilote DEPISTREC

Pour rappel, en France, l'algorithme de l'étude pilote DEPISTREC a été modifié en cours d'étude (cf. Figure 1 – Algorithme décisionnel de DEPISTREC validé en mai 2016). Ce changement de seuil de TREC a permis d'abaisser le taux de rappel à 0,18 % pour le « rappel à la suite du retest » et à 0,04 % pour la convocation en consultation pédiatrique (Tableau 11).

D'après DEPISTREC, par extrapolation à la France entière, sur 750 000 naissances par an, il faudrait rappeler environ 1 350 nouveau-nés pour un nouveau buvard ou une consultation, à la suite du retest TREC, dont 300 cas seraient convoqués en consultation pour être adressés en cytométrie de confirmation diagnostique. Il ne s'agit que d'une estimation très approximative, qu'il convient d'interpréter avec précaution. Seule la mise en place d'un programme de dépistage néonatal permettrait de confirmer ces estimations.



Tableau 11. Taux de rappel de l'étude DEPISTREC

	Total de l'étude N (%)	Nouvel algorithme N (%)	Enfants attendus si programme national
Nombre d'échantillons	190 517	72 411	750 000
Pourcentage d'échantillons à retester en duplicata	2,68 %	-	
Enfants à rappeler après le retest	0,23 %	0,18 %	1 350
- Pour un nouveau buvard	291 (0,15 %)	0,16 %	1 200
- Pour une consultation	139 (0,073 %)	0,023 %	172
Enfants à rappeler après 2 <sup>d</sup> buvard	26 (0,014 %)	0,017 %	128
Enfants contactés pour pédiatrie	165 (0,087 %)	0,04 % (n = 28,9)	300

#### 4.2.2. Conclusion sur la performance du test de dépistage

Le dépistage du DICS repose sur la quantification des TRECs par méthode d'amplification génique quantitative en temps réel (RT-qPCR, par *Real Time-quantitative Polymerase Chain Reaction*) qui peut être réalisée à partir de quelques gouttes de sang séchées sur un papier buvard. Ce test permet de repérer l'existence d'une lymphopénie T.

- Il n'est donc pas spécifique du DICS car de nombreuses lymphopénies T (non DICS) sont également retrouvées à l'occasion de ce dépistage.
- La comparaison entre les résultats des études et des différents programmes consultés est difficile en raison de l'hétérogénéité des algorithmes suivis (moment de prélèvement, seuil des TRECs et méthode de quantification, seuil de retest).
- Le **seuil de TRECs** utilisé est très variable, compris entre 6 et 252 copies/ $\mu$ L. Toutefois, les plus fréquemment retenus sont compris entre **20 et 40 copies/ $\mu$ L**.
- Malgré ces différences, avec ces seuils, les tests de dépistage des TRECs présentent globalement une **excellente sensibilité** (~100 %) et **spécificité** (~99,9 %) dans les programmes qui fournissent ces résultats.
- Le taux de rappel à la suite du retest (avant tout pour un second buvard) varie essentiellement entre 0,04 % et 0,4 % en fonction des programmes/études pilotes. Il en est de même pour le taux de convocation en consultation pédiatrique (de 0,02 % à 0,13 %).
- **Les résultats de performance de l'étude pilote DEPISTREC sont comparables à ceux des programmes nationaux étrangers** ; notamment ces deux taux de rappel respectivement de 0,18 % et 0,04 %.
- **Le dépistage va entraîner de nombreux faux positifs (0,02 à 0,04 % en fonction des études)**. Comme pour les autres dépistages déjà mis en place en France, une procédure d'annonce et de suivi est donc nécessaire.

#### Avis du GT

La définition des valeurs seuil sera déterminée par la commission biologie du CNCNDN.

Toutefois, le GT a considéré raisonnable, au vu de tous ces éléments, de commencer par un **seuil < 21 copies de TREC/ $\mu$ L** et avec un seuil de lymphocytes T pour la confirmation diagnostique par cytométrie de flux de 1 500 lymphocytes T/ $\mu$ L, comme défini dans le périmètre des maladies évaluées.



### 4.3. Modalités diagnostiques

L'exploration des sous-populations de lymphocytes par cytométrie de flux comporte le comptage des lymphocytes T (T4 et/ou T8) (CD4 et/ou CD8), B et NK ainsi que le type de lymphocytes T (mémoires/naïfs : CD45RO/RA) dans le sang périphérique (ou au niveau du cordon ombilical). Elle comporte aussi une évaluation fonctionnelle des lymphocytes T en les incubant avec des mitogènes (PHA, anti-CD3).

Il convient de rappeler que le nombre de lymphocytes T/ $\mu$ L varie physiologiquement en fonction de l'âge des nourrissons/enfants. Le CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*, PA États-Unis, collaboration de plusieurs États et NIH) propose dans une table l'évolution physiologique du nombre absolu de lymphocytes T/ $\mu$ L selon l'âge (de la naissance à l'âge adulte). Celui-ci décroît lors de la première année de vie. Il est précisé qu'à cette période, les lymphocytes T expriment plus le CD45-RO (8).

Le diagnostic biologique du DICS comporte une lymphopénie T profonde, avec une diminution des lymphocytes T4 et/ou T8 (CD4 et/ou CD8) naïfs et une réduction ou une absence de réponse proliférative des lymphocytes T à la stimulation par mitogènes (photo-hémagglutinine (PHA) ou à la stimulation de leurs récepteurs par anti-CD3 (8).

Alors qu'un enfant en bonne santé a plus de 3 000 lymphocytes/ $\mu$ L (voire 4 000) au cours des premiers mois de vie, dont 70 % de lymphocytes T, les enfants atteints de ces maladies ont une lymphopénie T profonde, avec un nombre de lymphocytes T ne dépassant pas 1 500 LT/ $\mu$ L. Les taux sanguins d'immunoglobulines (IgG, IgA, IgM et IgE) sont fréquemment très faibles. Le décompte des cellules B et NK circulantes aide à définir la cause sous-jacente de la lymphopénie T et du DICS.

Cette démarche de confirmation du diagnostic biologique est validée par le CLSI (8) et semble faire consensus dans la communauté scientifique (8).

Concernant le choix du seuil pour le test de confirmation diagnostique en cytométrie de flux

La revue de la littérature (8, 21, 36) montre que ce seuil est variable selon les études (1 500 LT/ $\mu$ L à 2 500 LT/ $\mu$ L (pour DEPISTREC) voire 3 500 LT/ $\mu$ L) et que :

- quel que soit le seuil retenu dans les études, un DICS typique, un DICS atténué et un syndrome d'Omenn seront toujours diagnostiqués (leur taux étant  $\leq$  300/ $\mu$ L ou compris entre 300 et 1 500 LT/ $\mu$ L) ;
- par contre, le DICS variant et les « lymphopénies non DICS » ne seront pas diagnostiqués si le seuil retenu est trop bas. Le choix du seuil de LT/ $\mu$ L devra donc prendre en considération le type (et nombre) de « lymphopénies non DICS » que l'on veut diagnostiquer.

Les différentes « situations cliniques avec TREC indétectables » sont répertoriées en 2013 par le CLSI (8), notamment selon le niveau de lymphocytes T (Tableau 4).

Les caractéristiques de diagnostic (cliniques et biologiques) du DICS **typique, du DICS atténué et du syndrome d'Omenn** sont présentées ci-dessous.

Tableau 12. Critères diagnostiques du DICS typique, DICS atténué et syndrome d'Omenn d'après l'ESID, 2019 (70), Gaspar, 2021 (communication personnelle), Knight, 2020 (40) et le CLSI, 2013 (8)

DICS typique	DICS atténué (leaky SCID)	Syndrome d'Omenn
<p><b>Au moins un des critères suivants :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infection invasive, bactérienne, virale, fongique (opportuniste) : pneumocystose (PCP), infection à CMV, infection virale persistante pulmonaire ou intestinale</li> <li>- Diarrhée persistante et retard de croissance</li> <li>- Antécédent familial</li> </ul> <p><b>ET manifestation durant la première année de vie</b></p> <p><b>ET exclusion d'une infection à VIH</b></p> <p><b>ET</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt; 300 LT autologues/<math>\mu</math>L de sang</li> <li>- Diminution de la fonction lymphocytaire à moins de 10 % de la borne inférieure de la fonction normale (&lt; 10 % de la valeur min du range)</li> <li>- Passage transplacentaire de lymphocytes T maternels fréquent (maternel T cell engraftment ?)</li> </ul> <p>- Association fréquente à une mutation délétère dans un gène du DICS connu</p> <p>- Absence de thymus à la radiographie de thorax</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lymphopénie T de 300 à 1 500 LT autologues/<math>\mu</math>L (ou plus si LT oligoclonaux)</li> <li>- Diminution de la fonction lymphocytaire à moins de 10 %-25 % de la borne inférieure de la fonction normale</li> <li>- Absence de passage transplacentaire de lymphocytes T maternels</li> <li>- Association fréquente à une mutation hypomorphe d'un gène de DICS connu</li> </ul> <p><b>ET</b></p> <p>Absence d'infection caractéristique du DICS typique dans la première année de vie (PCP, CMV, infection virale persistante pulmonaire ou intestinale)</p> <p><b>ET</b></p> <p>ne remplit pas les critères du syndrome d'Omenn</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Caractéristiques biologiques du DICS atténué (lymphopénie T de 300 à 1 500 LT autologues/<math>\mu</math>L...) mais avec des LT oligoclonaux, une éosinophilie et une augmentation des IgE sanguins</li> <li>- Signes cliniques d'érythrodermie (desquamation), adénopathies et hépatosplénomégalie dans la première année de vie</li> <li>+/- : diarrhée chronique, retard de croissance, pneumonie récidivante</li> <li>- Absence de passage transplacentaire de lymphocytes T maternels</li> </ul> <p>- Exclusion d'une infection à VIH</p>

#### 4.3.1. Conclusion sur le diagnostic

- Tout test de dépistage TREC positif est suivi par un test de confirmation diagnostique.
- Cette étape à visée diagnostique consiste en une numération de la formule sanguine complète, avec notamment une exploration des sous-populations de lymphocytes par cytométrie de flux, idéalement dans les 15 jours.
- Alors qu'un enfant en bonne santé a plus de 3 000 lymphocytes/ $\mu$ L au cours des premiers mois de vie, les enfants atteints de ces maladies ont une lymphopénie T profonde, avec un nombre de lymphocytes T ne dépassant pas 1 500 LT/ $\mu$ L.
- Le décompte des populations T naïves, des cellules B et NK circulantes aide à définir la cause moléculaire sous-jacente de la lymphopénie T et du DICS.

Si le diagnostic de lymphopénie T sévère est confirmé, une étude génétique pour identifier la/les mutation(s) à l'origine de la lymphopénie T pourra être réalisée (non obligatoire pour la poursuite de la prise en charge thérapeutique, surtout si forme sévère).

#### Avis du GT

**Le GT n'a pas ajouté de commentaires à ces conclusions.**

## 4.4. Modalités thérapeutiques et efficacité d'un traitement précoce

Le traitement du DICS repose essentiellement sur la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) qui permet de remplacer le système immunitaire défaillant et de guérir les enfants (restauration de la fonction immunitaire). Un traitement de substitution enzymatique est aussi proposé pour certains DICS, notamment le déficit en ADA qui peut être traité par pégadémase bovine ADAGEN (dans le cadre d'une ATU nominative en France). Enfin, la thérapie génique est proposée à ce jour pour deux types de DICS et des essais cliniques sont en cours.

Dans l'attente de la greffe (et en phase post-greffe), une prise en charge prophylactique est nécessaire : isolement en enceinte stérile, prescription d'antifongiques, d'antiviraux et d'antibiotiques, substitution par immunoglobulines, contre-indication absolue des vaccins vivants atténués (tels que les BCG, ROR, rotavirus, varicelle), les autres types de vaccins étant inutiles du fait de l'absence de réponse immunitaire.

En ce qui concerne l'alimentation, chez les nouveau-nés et nourrissons qui présentent une absence de TREC, il est recommandé d'arrêter l'allaitement (ou ne pas le débiter) jusqu'à ce que le statut immunitaire (sérologique) de la mère soit connu, en particulier concernant une infection antérieure par le cytomégalovirus (71, 72) ; seules les mères CMV séronégatives pouvant alors allaiter.

### 4.4.1. Greffe de cellules souches hématopoïétiques

Le traitement standard est la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), considérée comme la seule intervention curative et dont l'objectif est de corriger le dysfonctionnement du système immunitaire. Il existe différents types de sources de cellules souches hématopoïétiques (moelle osseuse, sang de cordon ombilical ou sang périphérique) et de donneurs (fratrie, parent ou donneur non apparenté), la moelle osseuse d'un membre de la fratrie HLA-identique étant le choix préféré. Environ 2-3 semaines après la procédure, les cellules souches se nichent et commencent une production stable de cellules immunitaires saines (73).

Pour rappel, le DICS était toujours mortel avant l'âge d'un an jusqu'en 1968, année de la première greffe de moelle osseuse qui a eu lieu chez un enfant atteint de DICS avec un donneur de fratrie (HLA-identique). En France, la première greffe a été réalisée en 1972 à l'hôpital Necker.

Depuis les années 1970, la survie globale des patients transplantés quelle que soit la cause de l'immunodéficiência s'est améliorée au cours du temps. Ainsi, pour le déficit immunitaire primitif, le taux de survie à 3 ans est passé de 54-77 % (1968-1999) à 66-90 % (2000-2005) (74, 75).

Selon les données de l'ABM (communication personnelle), l'amélioration régulière depuis 1968 de la survie constatée en cas de greffe hématopoïétique pour toutes maladies confondues adultes (y compris cancer) ou enfants (DIP dont le DICS) est en lien avec :

- une amélioration de la prise en charge thérapeutique ;
- l'arrivée des conditionnements de greffe « atténués » ou « non myélo-ablatifs » (diminution de la toxicité de la chimiothérapie administrée en préparation à la greffe) ;
- l'utilisation des greffons de CSH du sang périphérique qui permet une reconstitution hématologique et immunitaire plus rapide ;
- l'amélioration des techniques HLA permettant une meilleure définition de la compatibilité donneur/receveur ;
- l'accès à différents types de donneurs partiellement compatibles (greffons de sang placentaire, et donneurs dits « haplo identiques ») ;

- une meilleure définition des indications de greffe, notamment la précocité de la greffe, souvent retenue comme facteur favorable pour les déficits immunitaires en particulier.

#### 4.4.1.1. Survie et intérêt de la précocité de la greffe

La revue de la littérature a retrouvé 35 études qui portaient sur la survie en cas de greffe (14, 16, 18, 22, 30, 31, 53, 56, 71, 75-100).

Les études sont difficiles à comparer en raison des différences méthodologiques importantes (période de l'étude, taille des effectifs, durée de suivi, moment (t) de la mesure de la survie, types de donneurs, présence ou absence d'infections non renseignées, modalités de diagnostic et de traitement), ce qui se reflète aussi dans la disparité des taux de survie : de 46 % à 100 % (87, 89).

Parmi elles, seules 11 portent sur la survie selon la précocité de la greffe (14, 16, 18, 30, 56, 75, 83, 85, 88, 93, 95).

Ces études montrent une **amélioration de la survie en cas de greffe précoce** avec des taux de survie de l'ordre de 86 %-100 % *versus*, en cas de greffe tardive, 70 %-74 % pour trois d'entre elles (16, 30, 83), voire 50-65 % pour sept autres études (14, 18, 56, 75, 85, 88, 95).

Le seuil de précocité de la greffe était défini de façon variable : avant l'âge de 3,5 mois (14, 30, 83, 85, 95), avant 1 mois (16) ou 5-6 mois (56, 75, 88).

L'étude de Chan *et al.* (18) présentait l'amélioration de la survie en termes d'âge moyen à la greffe plus élevé (deux fois) chez les enfants décédés que chez les vivants (57 *versus* 29 semaines). Cependant, aucune précision sur le délai de suivi n'y était indiquée. L'étude de Teigland *et al.* (93) montrait également un âge moyen à la greffe plus élevé chez les enfants décédés que chez les vivants (39 *versus* 28 semaines).

Ainsi, quelques publications font état d'une greffe avant 3,5 mois (14, 16, 30, 56, 83, 85, 95) avec un taux de réussite supérieur à 86 % (voire à 93 % pour six d'entre elles) (cf. Tableau 13).

Dès lors que la greffe est réalisée à partir de 3,5 mois, dans les 4 études où l'existence d'une infection était connue, le taux de réussite varie entre 61-77 % sans infection et diminue à 50-74 % si la greffe est réalisée pendant une infection en cours. Cependant, le design des études est très hétérogène et leur comparaison est très difficile.

La survie globale semble améliorée quand le donneur appartient à la fratrie (75, 83, 95).

**Tableau 13. Taux de survie en fonction de l'âge à la greffe**

Auteur, année, pays	Période de suivi Temps de mesure survie (post-greffe)	Cas, n	Survie globale, Taux (IC 95 %)				Global
			Greffe 0-3,5 m Sans infection	Greffe > 3,5 m sans infection	Greffe >3,5 m infection résolue	Greffe > 3,5 m infection en cours	
Haddad, 2018 (95) Amérique du Nord	1982-2012 33 centres Survie à 10 ans	662 DICS	si donneur hors fratrie : 86 %	77 %	70 %	54 %	71 % 94 % donneur fratrie
Clément, 2015 (85) France	2005-2010 Survie à 1 an	57 DICS	100 %	63 % (10 décès)	Infection NP		
Pai, 2014 (83) États-Unis et Canada	2000-2009 25 centres Survie à 5 ans	240 DICS	94 % (85-98)	90 % (67-98)	82 % (70-90)	50 % (39-61)	
Teigland, 2013 (93) NC, États-Unis	1982-2012 Survie en fin de suivi (max 1995-2009)	49 DICS					75 % Âge à la greffe - 28 se si VV - 39 se si DCD
Chan, 2011 (18) États-Unis	Période NP enfants avec ATCD familial	158 DICS					61 % 85 % (à naissance) 58 % (non testés à naissance)
Brown, 2011 (56) Royaume-Uni 2 centres	Cas index DICS : 1979-2009	48		Greffe > 5 m (car diag > 5 mois) 61 %, n = 12 Infection NP			
	fratrie : 1982 à 2010	60	91,5 %, n = 5 Diag : naissance Infection NP				
Gennery, 2010 (75) Europe	1968-2005 et 2000-2005 37 centres Survie à 3 ans	1482 dont 699 DICS		< 6 m : 2000-05 : 93-96 % Infection NP 1968-05 : 75 % Infection NP > 6 m : 2000-05 : 70-74 % Infection NP 1968-05 : 60 % Infection NP			
Myers, 2002 (16) Royaume-Uni	1983-2002 Survie à 5 ans 1 centre	117 DICS	< 1 m 95 %, n = 21 >1 m 74 %, n = 96 Infection NP				
Railey, 2009 (30) Sheffield, Royaume-Uni	1982-2008 1 centre Survie à 8 ans	161 DICS	n = 48 96 %	n = 113 70 %		76 % des 37 décès sont liés à 1 infection présente au diagnostic	
Buckley, 2007 (14) NC, États-Unis	Survie à 25 ans	161 DICS	96 %, n = 48	66 %, n = 113		Infection NP	
Bertrand, 1999 (88) Europe	1981-1995 18 centres T : NP	DICS T-B+ N=122 T-B- N=56		T-B+ < 6 m : 73 % Infection NP ; > 6 m 54 % Infection NP T-B- < 6 m 42% infection NP ; > 6 m 31 % infection NP			T-B+ 60 % T-B- 35 %

Abréviations : m : mois ; se : semaines

Les études les plus informatives sont présentées ci-dessous, les autres sont résumées en Annexe 2. Ces études apportent des éléments d'information, notamment sur le rôle des infections sur la mortalité (83), sur la mortalité pré-greffe (56) ou le rôle de la compatibilité du greffon sur la mortalité (95).

**L'étude de Pai et al.** (83) est la plus rigoureuse et celle qui permet de tirer le plus de conclusions. Étude rétrospective, elle renseigne le suivi de 240 cas de nouveau-nés atteints de DICS (typique) greffés dans un des 25 centres du réseau collaboratif d'Amérique du Nord (*Primary Immune Deficiency Treatment Consortium* (PIDTC), États-Unis et Canada) (101), sur 10 ans (2000-2009). Le taux de survie post-greffe de CSH globale est de 74 % (178 vivants/240, médiane de suivi = 7 ans, 100 jours à 10 ans). La moyenne d'âge à la greffe est de 6 mois.

Dans cette étude, le taux de survie (à 5 ans) était de 94 % en cas de greffe avant 3,5 mois. Si la greffe était réalisée après 3,5 mois, le taux était de 90 % en l'absence d'infection (ou d'antécédents d'infection), 82 % en cas d'infection résolue lors de la greffe, mais il n'était plus que de 50 % en cas d'infection active lors de la greffe. Globalement, la survie globale était d'environ 70-74 %. De plus, les auteurs montrent que les enfants âgés de 3,5 mois ou moins au moment de la greffe ont un taux de survie élevé (78 % à 100 %) quels que soient le type de donneur (immunocompatibilité HLA) ou le type de traitement de conditionnement (immunosuppresseur).

Des taux de survie plus élevés chez les enfants ayant eu une greffe précoce *versus* une greffe tardive sont aussi décrits par d'autres auteurs, mais sans information sur l'existence d'une infection (à la greffe ou antérieure), ce qui ne permet pas de les comparer aux taux de l'étude de Pai et al. (83).

**L'étude de Brown et al.** (56) au Royaume-Uni portait sur des enfants diagnostiqués dans deux centres de greffe pour DICS de 1982 à 2010. Le taux de survie post-greffe des enfants atteints de DICS était de 91,5 % s'ils avaient été diagnostiqués à la naissance (frères et sœurs de cas) et de 61 % s'ils avaient été diagnostiqués cliniquement (1<sup>ers</sup> nés). Le taux de survie globale (post et pré-greffe) des enfants atteints de DICS était de 90 % s'ils avaient été diagnostiqués à la naissance (frères et sœurs de cas) et de 40 % s'ils avaient été diagnostiqués cliniquement (1<sup>ers</sup> nés).

Cette étude est toutefois ancienne (2011) et présente une limite importante car elle portait sur des enfants diagnostiqués sur une très longue période (1982-2010) alors que les taux de survie ont dû évoluer favorablement, notamment en raison d'une amélioration sur les 30 ans de la détection du DICS et/ou de l'amélioration de sa prise en charge (de la greffe).

Une analyse de taux de survie dans une **sous-cohorte** d'enfants transplantés sur une période de maximum 10 ans d'écart (entre les 2 groupes) montre un taux de 93 % vs 54 %, traduisant un maintien de l'amélioration de survie en cas de greffe précoce, à niveau assez égal de compatibilité de greffe et traitement de conditionnement.

L'étude de Brown et al. présentait l'analyse de la mortalité avant ou après la greffe, comme suit :

- mortalité pré-greffe : 1,8 % si diagnostic à la naissance vs 35 % si diagnostic clinique ;
- mortalité post-greffe : 8,5 % si diagnostic à la naissance vs 39 % si diagnostic clinique.

Une étude de l'Université de Sheffield (27, 28) a repris les données de cette étude pour faire des modélisations. Les auteurs soulignent que les estimations du taux de survie post-greffe **en cas de diagnostic tardif** sont légèrement plus basses (54 %-60 %) dans cette étude que celles (de l'ordre de 70-74 %) issues des 3 autres études au Royaume-Uni qui avaient mesuré uniquement la survie en post-greffe avec un seuil avant-après de 3,5 mois (ou 1 mois pour Myers) (16, 30, 83). Il est noté que l'âge moyen au diagnostic est alors de 5 mois (la greffe ayant lieu ultérieurement).

Il en est de même pour les estimations en cas de **diagnostic précoce**, avec un taux de survie post-greffe un peu plus faible (92 %) que dans les autres études (94 % (83), 95-96 % (16, 30)). Il est à noter que ces deux dernières (16, 30) sont basées sur une cohorte de patients traités au *Duke University Medical Center* (à Sheffield). Par ailleurs, très peu d'études ont analysé la survie avant la greffe, mais elles convergent sur la nécessité vitale d'être greffés et notamment avant la survenue d'infections (18, 56, 87).



**L'étude de Haddad et al.** en 2018 (95) est une étude rétrospective réalisée par le *Primary Immune Deficiency Treatment Consortium* (PIDTC) sur 662 enfants atteints de DICS ayant bénéficié d'une greffe de CSH entre 1982 et 2012 dans 33 centres nord-américains. 581 avaient un DICS typique, 81 un DICS atypique (50 un DICS atténué), 27 un syndrome d'Omenn, 4 une dysgénésie réticulaire. Le taux de survie globale à 10 ans de la greffe était de 71 % sur l'ensemble des 662 enfants. La majorité des décès (67 %) sont survenus durant l'année qui a suivi la greffe (plus d'une fois sur deux en raison d'une infection). Les courbes de Kaplan Meier sont présentées. Le type de donneur était un facteur associé au taux de survie (à 10 ans) qui était de plus de 90 % en cas de donneur apparenté (fratrie) compatible (MSD, n = 91), les taux pour les 3 autres types de donneur ne différaient pas statistiquement [allant de 75 % à 60 % : autre donneur apparenté compatible : MORD (n = 28) ; donneur apparenté non compatible : MMRD (n = 413) ; donneur non apparenté : URD (n = 20)]. Les données de survie chez les enfants ayant eu une greffe **non** MSD selon le type de DICS et selon l'âge de la greffe (avant/après 3,5 mois, 6 courbes de survie sans les taux) sont présentées : la survie est meilleure en cas de greffe avant 3,5 mois et surtout hors infection active (86 %) alors qu'elle n'est que de 54 % en cas de greffe plus tardive avec infection active. Selon le type du DICS (6 courbes présentées), la survie du DICS-RAG est assez similaire de celle du DICS lié à l'X et du DICS-JAK3. Des courbes de survie à 10 ans selon le niveau de CD4 (> 500 ou < 500/ $\mu$ L) : 100 % si CD4 > 500/ $\mu$ L ; 80 % si CD4 < 500/ $\mu$ L) sont présentées.

Malgré le dépistage à la naissance et le traitement prophylactique en attendant la greffe, des nourrissons peuvent présenter des infections (à CMV notamment), ce qui sera de mauvais pronostic de survie.

**En résumé, les facteurs semblant influencer la survie des enfants atteints de DICS sont, notamment :**

- l'existence d'une infection (résolue ou en cours au moment de la greffe) ;
- l'âge à la transplantation ;
- la compatibilité du donneur.

#### 4.4.1.2. Données de survie en Europe (registre ESID)

**Au niveau européen**, le **registre ESID** répertorie les données sur les greffes de moelle/CSH pour un DICS sur la période 2010-2014 (y compris celles sur les greffes réalisées en France qui représentent un tiers des patients du registre ESID (70)). L'analyse des courbes de survie pour cette période récente (2010-2014) montre :

- un taux de survie à l'âge de 8-10 ans de près de 80 % (plus élevé que toutes périodes confondues : 65-70 % (cf. Annexe 1) ;
- une survie meilleure en cas de greffe précoce (< 3,5 mois) qu'en cas de greffe tardive ( $\geq$  3,5 mois), avec une différence entre les taux de survie de l'ordre de 10 % (cf. Annexe 1).

La mortalité des enfants atteints de DICS est présentée selon l'âge à la greffe (Tableau 14) ainsi que selon le statut infectieux (Tableau 15).

**Tableau 14. Mortalité en fonction de l'âge à la greffe et de l'existence d'une infection pré-greffe pour le DICS, données européennes (2010-2014) d'après le registre ESID (70)**

	Mortalité	Valeur de p
Âge à la greffe		
- < 3,5 mois	13 %	0,096
- > 3,5 mois	20 %	
Infection pré-greffe		
non	9 %	0,00076
oui	34 %	

**Tableau 15. Mortalité selon l'âge à la greffe et l'infection pré-greffe, données européennes pour le DICS (2010-2014) d'après le registre ESID (70)**

	Greffe < 3,5 mois		Greffe > 3,5 mois		P value
	Infection non	Infection oui	Infection non	Infection oui	
Mortalité DICS	3 %	40 %	14 %	28 %	0,0063

#### 4.4.1.3. Données de survie en France (registre CEREDIH)

Les données complètes du registre CEREDIH (1998-2018) sont présentées sur quatre périodes de cinq ans en Annexe 1. Si ce registre est exhaustif, l'interprétation de ses résultats doit se faire avec précaution car il s'agit de maladies rares pour lesquelles les effectifs sont faibles, et de maladies rapidement mortelles sans traitement (des décès ayant pu survenir avant le diagnostic). Notamment la prise en charge ayant évolué sur 20 ans, plusieurs facteurs ont pu avoir un impact sur la survie des enfants : âge au diagnostic, âge à la greffe, délai diagnostic-greffe, modalités de diagnostic et des traitements. Les principaux résultats de la dernière période sont présentés ci-dessous pour le DICS, le DIC lymphopénique et le syndrome d'Omenn.

**Tableau 16. Principaux résultats issus du registre CEREDIH 2014-2018**

	DICS	DIC lymphopénique	Syndrome d'Omenn
Âge moyen au diagnostic	3,6 mois	6 mois	1,3 mois
Délai moyen entre le diagnostic et la greffe	1,9 mois	Dès 6 mois (1998) à 4 mois (2018)	1,7 mois
Âge à la greffe*	6,1 mois	1,1 an	2,5 mois
Âge moyen au décès	8,2 mois	3 ans	7 mois
Fréquence des décès	30 %	20 %	13-14 %

\* ou thérapie génique

L'analyse des données montre qu'au fil des années il y a eu une baisse de l'âge au diagnostic, mais elle est non significative.

Le **délai moyen entre le diagnostic et la greffe** (ou la thérapie génique) :

- est en légère augmentation pour le DICS par rapport aux périodes précédentes : 1,9 mois (2014-2018) vs 1,2 mois (1998-2003), 1,6 mois (2004-2008), 1,4 mois (2009-2013) ( $p = 0,047$ ) ;
- stable à 1,7 mois pour le syndrome d'Omenn ;
- en baisse régulière mais non significative pour le DIC lymphopénique : de 6 mois (1998) à 4 mois (2014-2018).

Globalement, ce délai semble stable au cours des périodes (même en cas de DICS) alors qu'on aurait pu s'attendre à ce que la prise en charge par greffe ait été améliorée et soit devenue plus rapide avec les années (surtout en cas de DICS).

Il y a cependant un délai peu compressible entre le diagnostic et la greffe qui est nécessaire pour mettre les patients en bonnes conditions (préparation des enfants, renutrition, traitements des infections) et rechercher le donneur compatible.

**L'âge à la greffe** (ou de la thérapie génique) :

- stable à environ 6 mois pour le DICS ;
- à environ 1 an pour le DIC lymphopénique (baisse légère les dernières années, mais non significative) ;
- à environ 2,5 mois pour le syndrome d'Omenn (en baisse les dernières années, mais non significative).

**L'âge moyen au décès** observé récemment est de l'ordre de 8,2 mois, 7 mois et 3 ans respectivement pour le DICS, le syndrome d'Omenn et le DIC lymphopénique. La baisse constatée (sur les périodes) pour le DICS et les syndromes d'Omenn n'est pas significative.

La **fréquence de décès** est plus importante chez les enfants atteints de DICS (évolution au fil des années en baisse, mais non significative et non interprétable, résultats en Annexe 1). Elle est sur la période récente (2014-2018) de 30 % pour le DICS, 13-14 % pour le syndrome d'Omenn et 20 % pour le DIC lymphopénique.

L'analyse des courbes de survie, que ce soit toutes périodes confondues ou par période, montre une baisse rapide du **taux de survie** entre la naissance et 1 an ( $\pm$  6 mois) puis une baisse continue pour atteindre un plateau vers 8-10 ans qui se maintient par la suite (fin du suivi vers l'âge de 16 ans). L'analyse par période montre que le plateau se situe à environ 75-80 % de survie pour les deux périodes les plus récentes et à 60 %, voire 50 % pour les périodes antérieures (2004-2008 et 1998-2003, respectivement). Une analyse de la survie selon la prise en charge des enfants suggère que la greffe permet de réduire la mortalité, notamment sur la période la plus récente (2014-2018). Pour le DICS, le taux de mortalité est de l'ordre de 20 % en cas de greffe et de 100 % en l'absence de greffe. Pour le DIC lymphopénique, la mortalité est divisée par deux pour la période 2010-2018 et par cinq pour la période 2014-2018. Les enfants atteints de syndrome d'Omenn inclus dans le registre ont tous été greffés avec un taux de mortalité inférieur à 20 %. Les périodes étant emboîtées, et les effectifs étant faibles, il ne s'agit que d'une tendance. Il faut aussi souligner que les cas ne sont pas exhaustifs car il est très probable que des enfants soient décédés avant que le diagnostic ne soit porté.

*Survie et mortalité selon la prise en charge des enfants récemment inclus dans le registre (2014-2018)*

**Tableau 17. Survie globale/mortalité des patients ayant eu un diagnostic, greffés ou pas, CEREDIH (2014-2018)**

2014-2018	Sans greffe CSH			Avec greffe CSH		
	Vivant, n	Décès, n (%)	Total	Vivant, n	Décès, n (%)	Total
DICS	0	6 (100)	6	26	7 (21)	33
DICS-ADA	1**	1 (50)	2	1	0 (0)	1
Syndrome d'Omenn	0	0	0	6	1 (17)	7
DIC lymphopénique	2	2 (50)	4	10	1 (10)	11
<b>Total</b>	3	9 (75)	12	43	9 (17)	52

\*\* patient traité par substitution enzymatique

Même quand les enfants sont greffés, la mortalité semble plus importante quand la greffe survient au-delà de 3,5 mois après la naissance, toutefois la différence n'est pas significative, probablement du fait des faibles effectifs.

**Tableau 18. Survie globale/mortalité selon la précocité de la greffe, CEREDIH (2014-2018)**

2014-2018	Greffe < 3,5 mois			Greffe > 3,5 mois			Total Greffe
	Vivant, n	Décès, n (%)	Total	Vivant, n	Décès, n (%)	Total	
DICS	10	1 (9)	11	16	6 (27)	22	33
DICS-ADA	0	0	0	1	0	1	1
Syndrome d'Omenn	5	0	5	1	1 (50)	2	7
DIC lymphopénique	1	0	1	9	1 (10)	10	11
Mortalité globale	16	1 (6)	17 (33)	27	8 (23)	35 (67)	52

En France, selon les données du registre CEREDIH, la greffe de CSH est réalisée avant 3,5 mois dans environ un tiers des greffes pour un DICS. Toutes pathologies confondues, cette fréquence est également d'un tiers.

La mortalité augmente si une infection est en cours avant la réalisation de la greffe, même quand la greffe a lieu avant 3,5 mois.

**Tableau 19. Mortalité en fonction d'une infection pré-greffe, CEREDIH (2010-2018)**

	Infection pré-greffe		Valeur de p
	Oui	Non	
Mortalité globale	31 %	8 %	0,025
Mortalité DICS	29 %	13 %	0,22

**Tableau 20. Mortalité en fonction de l'âge à la greffe et d'une infection pré-greffe, CEREDIH (2010-2018)**

	Greffe < 3,5 mois		Greffe > 3,5 mois	
	Infection non	Infection oui	Infection non	Infection oui
Mortalité globale	6 %	17 %	10 %	34 %
Mortalité DICS	9 %	33 %	16 %	28 %

Globalement, les données du registre CEREDIH sur les périodes les plus récentes vont dans le même sens que celles des publications internationales, l'absence d'infection avant la greffe et la précocité de celle-ci sont des facteurs influençant la survie des enfants. Ces deux facteurs sont en pratique dépendants de la précocité du diagnostic (cf. *infra*).

En dehors de l'âge au diagnostic, d'autres facteurs associés à une transplantation avant 3,5 mois et avant infection pourraient être considérés : difficulté de trouver un donneur, état clinique de l'enfant...

#### 4.4.1.4. Bénéfice du diagnostic rapide et de la greffe précoce d'après les pédiatres responsables du registre du CEREDIH

Deux types de parcours de prise en charge des enfants atteints de DICS peuvent être individualisés d'après les pédiatres responsables du registre du CEREDIH : un parcours « classique » des enfants non détectés à la naissance (cas index) et un parcours des enfants avec antécédent familial, détectés à la naissance (Tableau 21). Le diagnostic de DICS est posé plus précocement dans les neuf jours suivant la naissance pour les enfants avec antécédent familial *versus* un, voire deux mois après les premiers symptômes (qui surviennent en général entre 2 et 6 mois) pour les cas index. L'hospitalisation aurait lieu immédiatement (le temps d'organiser l'hospitalisation). Il faut un délai incompressible d'un à un mois et demi de préparation à la greffe (dans les deux situations). Le délai entre l'allogreffe de CSH et la sortie de l'unité spécialisée d'immunohématologie pédiatrique serait moindre pour les enfants avec antécédent familial, de deux à quatre mois (selon le type de donneur, de conditionnement, la survenue d'infections...) *versus* trois à six mois pour les cas index. Ceci permettant un retour à

domicile en cas de greffe réussie environ un mois et demi à trois mois (voire un à deux mois en cas de diagnostic très précoce) après la greffe alors que ce retour n'est possible que plus tardivement pour les cas index (trois à six mois à la suite de la greffe).

Tableau 21. Délais de diagnostic et de prise en charge

Intervalle de temps	Parcours « classique » : Cas index non dépisté à la naissance	Cas familial préexistant connu et famille ayant communiqué l'information à l'équipe médicale
De la naissance aux premiers symptômes	2-6 mois	Diagnostic prénatal/néonatal
Des premiers symptômes au diagnostic clinique de DICS et hospitalisation en unité spécialisée d'immunohématologie pédiatrique	1 mois selon sévérité des premiers symptômes (+ précoce — i.e. 1 jour — si infection grave comme une pneumocystose ou une BCGite disséminée, plus long — 1 mois — si infections banales mais récurrentes)	Test à J3, diagnostic dans la journée, résultat à J9-J10 max. Hospitalisation dans la journée (ou délai de quelques jours le temps d'organiser l'hospitalisation)
Du diagnostic clinique de DICS à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	1-1,5 mois selon disponibilité d'un donneur HLA identique intrafamilial/donneur HLA identique de fichier/donneur haplo-compatible	1-1,5 mois selon disponibilité d'un donneur HLA identique intrafamilial/donneur HLA identique de fichier/donneur haplo-compatible
De l'allogreffe de CSH à la sortie de l'unité spécialisée d'immunohématologie pédiatrique	3-6 mois selon type de donneur, type de conditionnement, infections préalables...	2-4 mois selon type de donneur, type de conditionnement...
Avis d'expert du registre (oral) : retour au domicile si greffe réussie	3-4 mois post-greffe	1,5-3 mois post-greffe (à 1,5 m) Et même 1-2 mois post-greffe en cas de diagnostic précoce (naissance, avec greffe à 1-2 mois, prévention + puis greffe en bonnes conditions)
Retour au domicile selon compatibilité HLA du greffon	Géno-identique (100 %) : 1-2 mois post-greffe Haplo-identique (50 %) : 3-4 mois post-greffe	
Poids respectif des 2 facteurs sur réussite et délais : précocité du diagnostic et compatibilité du greffon (100 %)	50 %-50 %	

### Durée d'hospitalisation selon la précocité de la greffe

Les responsables du registre du CEREDIH insistent sur la réduction de la durée d'hospitalisation (pour la greffe) en cas de diagnostic précoce : trois à six mois (sans hospitalisation en réanimation) *versus* quatre à douze mois. Selon le niveau de compatibilité HLA du greffon, cette durée d'hospitalisation serait moindre en cas de greffon géno-identique (trois mois) *versus* quatre à huit mois en cas de greffe haplo-identique. Par ailleurs, il semblerait qu'il faille compter environ 45 jours d'isolement jusqu'à l'injection des cellules souches hématopoïétiques puis deux à trois mois pour la reconstitution ; les enfants venant deux ou trois jours par semaine en hôpital de jour à la suite de la greffe, pour soins et contrôles.

Tableau 22. Durée d'hospitalisation selon la précocité de la greffe

	Durée d'hospitalisation pour la greffe	Durée d'hospitalisation en réanimation
Précocité du diagnostic :		
< 3,5 mois	3-6 mois	0 j
> 3,5 mois	4-12 mois	10 j-1 mois 5 % avant greffe 20 % après greffe
Existence épisode infectieux		
Non	3-6 mois	0 j
Oui	4-12 mois	10 % avant greffe 30 % après greffe
Niveau de compatibilité HLA du greffon		
Géno-identique	3 mois	0 j
Haplo-identique	4-8 mois	30 %

#### 4.4.1.5. Survie dans l'étude DEPISTREC

Au total, 62 cas de lymphopénies T (avec moins de 2 500 LT/ $\mu$ L) ont été diagnostiqués parmi les enfants testés. Pour environ la moitié d'entre eux seulement, le nombre de lymphocytes T était inférieur à 1 500/ $\mu$ L (Tableau ci-dessous). Le suivi à 18 mois de ces 62 cas n'est pas exhaustif. Par ailleurs, le statut vital (vivant ou décédé) à 18 mois est connu pour les enfants du groupe « témoins ».

Tableau 23. Détail des 62 lymphopénies T, DICS et non DICS (les lymphopénies < 1 500 LT/ $\mu$ L sont entre parenthèses)

Maladie	Mutation génétique	n	Greffe CSH	Âge à la greffe	Prophylaxie (ABie, IgGiv)	Décès	Vivant et bonne santé au 31/10/2018
DICS	IL2RG (lié X)	1	oui	In utero	?		oui
	Rag 2	1	oui	77 j	oui		oui
	Apparenté Rac 2 (non identifiée finalement) ?	1	2 greffes	71 j	oui	oui	Non (DCD)
DICS atténué aucun variant	Rag 1	1	oui	24 m	oui		NSP (+/-) ?
	TTC71	1	-		ABie +IgG iv		
	ADA hétérozygote	1	-		non		
Syndrome de cause génétique	Di-George	4 (3)	- *		ABie		
	T21	2 (1)	-		?	?	
	Ataxie téléangiectasie	1 (1)	oui	6 mois	1		
Lymphopénies T secondaires	Malformation cardiaque	7 (4)	-		ABie	2/7	
	Syndrome polymalformatif	4 (3)	-		?	1/4	
	Cause maternelle : Ttt/Azathioprine	2 (2)	-		ABie		
	Ascite chyleuse	1 (1)	-		IgG iv		
	Déficit sévère par polyopathologies	1 (1)	-		?	1	
Lymphopénies T idiopathiques N = 27 (4)	Idiopathies transitoires	8					
	Idiopathie modérée persistante	19	-		?		
Lymphopénies T prématurité extrême	Aucune information	7 (6)	-		?		

\* aucune greffe de thymus ; ? : non précisé

#### Données de suivi : fréquence des décès et taux de survie

Le rapport ne présente que les données de suivi pour les 3 cas de DICS typique dépistés (afin de les comparer aux données de suivi des 28 enfants atteints de DICS du groupe « témoins »).

Le taux de survie (à 18 mois) observé lors de l'étude DEPISTREC était de :

- 66 % dans le groupe « dépistés » pour le DICS typique (1 décès sur les 3 cas) *versus* 82 % dans le groupe « témoins » (5 décès sur 28) ;
- 93 % dans le groupe « dépistés » pour les lymphopénies T non DICS (4 décès sur 59 cas, 4 des 15 lymphopénies T secondaires).

Il aurait été pourtant intéressant d'avoir, pour chaque enfant, notamment le statut vital (vivant ou décédé), l'évolution biologique (niveau de lymphopénie, niveau de TREC initial/suivi) et la prise en charge thérapeutique. Ceci afin de déterminer par type de lymphopénies, la fréquence des décès et la durée de survie moyennes, la fréquence des hospitalisations, le type et les délais moyens de prise en charge thérapeutique (greffe de CSH, âge/greffe...), la fréquence des cas avec un traitement curateur dans les 4 premiers mois.

#### Décès chez les enfants dépistés

Au total, 45 enfants sont décédés dans le groupe « dépistage ».

Chez 5 enfants, le diagnostic était posé (1 DICS + 4 lymphopénies T non DICS).



Chez 40 enfants, le diagnostic n'a pas été établi : 24/53 non testés au second buvard, 13/165 avant la cytométrie et 3 après consultation chez le pédiatre.

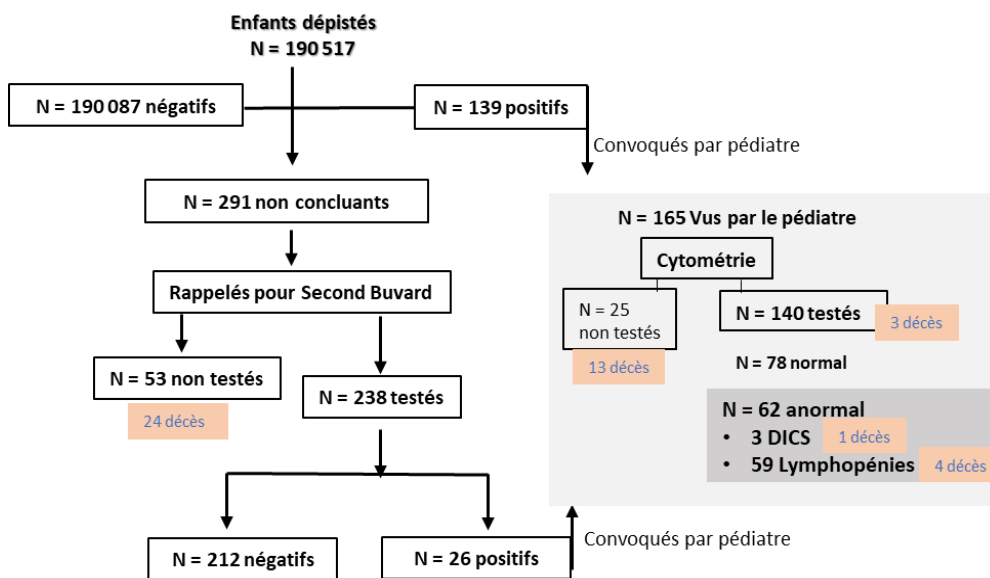


Figure 2. Étude DEPISTREC, diagramme de décès dans l'algorithme du dépistage du DICS

**Le groupe « témoins », donc sans dépistage à la naissance, était composé initialement de 29 enfants, dont 22 ont été inclus par des pédiatres investigateurs de l'étude DEPISTREC et 7 inclus à partir du registre du CEREDIH/ESID. Un enfant a été exclu, en raison d'un diagnostic génétique de déficit immunitaire combiné non sévère (mutation homozygote de PGM3).**

**Ces enfants** ne sont pas nécessairement nés pendant la période de l'étude. Il n'a pas été possible d'estimer le nombre de naissances durant la période d'inclusion des enfants du groupe « témoins », ni l'incidence du DICS à partir de ce groupe. Il n'est pas possible non plus de connaître combien d'enfants seraient décédés sans diagnostic avant d'être inclus.

Tableau 24. Caractéristiques des enfants du groupe « témoins », n = 28

Sexe, garçons	n = 16	
Âge au diagnostic du DICS		Âge (médián)
Sans antécédents familiaux	n = 25	4,6 m (138 j)
Avec antécédents familiaux	n = 3	< 8 j (3 j, 6 j, 7 j)
TRECs analysés lors du diagnostic	n = 15	TRECs compatibles avec DICS : 100 %
Buvards de naissance récupérés	n = 21	TRECs compatibles avec DICS : 100 %
Greffe de CSH		Âge (médián)
Sans antécédents familiaux	n = 17	6,4 m (194 j)
Avec antécédents familiaux	n = 3	< 2 m (28 j, 57 j, 56 j)
Durée d'hospitalisation	n = 20	72,7 j (moyenne) avant réinjection du greffon 129,8 j (moyenne) du séjour de greffe
Décès avant la greffe	n = 5	âge au décès (moyenne) : 7 mois (212 j) âge au diagnostic du DICS (moyenne) : 5,7 mois

Parmi les 28 cas de DICS témoins :

- 3 enfants avec des antécédents familiaux ont été diagnostiqués à la naissance, ce qui leur a permis d'être greffés avant l'âge de 2 mois ;
- 25 enfants qui n'avaient pas d'antécédents familiaux ont été diagnostiqués vers 4 mois après la naissance, et 17 ont été greffés vers 6 mois (valeurs médianes) ;
- un taux de décès de 18 % (5 décès) : pour ces 5 enfants, décédés vers 7 mois en moyenne, le diagnostic de DICS avait eu lieu vers 5,7 mois (en moyenne) ; ils n'ont pas eu le temps d'être greffés (infections répétées) ;
- les buvards de naissance des enfants récupérés après le diagnostic avaient des niveaux de TRECs proches de zéro, ce qui permet de conclure que leur dépistage par le test TREC à la naissance aurait permis de les repérer (21/28) ;
- 5 des 28 cas de DICS étaient des DICS-ADA. Parmi eux, 3 ont été traités par ADAGEN (non commercialisé encore en France, il s'agit d'un traitement d'ERT) et un autre a été greffé à 3 mois. Ces 4 enfants sont vivants à 18 mois. Le cinquième enfant est décédé (après un diagnostic tardif à 5 mois).

### Comparaison du groupe « dépistage » au groupe « témoins »

Les données de suivi pour les 3 cas de DICS typique dépistés à la naissance ont été comparées à celles des 28 enfants atteints de DICS du groupe « témoins ».

Cependant, il est à noter que sur les 3 cas de DICS, un a été dépisté de façon prénatale et greffé *in utero*, donc il n'aurait pas dû être inclus dans l'analyse. Il est signalé tout au long du tableau.

#### Chez les enfants dépistés

Les deux enfants ayant bénéficié du dépistage ont eu un diagnostic dans la première semaine de vie et ont été greffés avant 2,5 mois. Malgré la précocité de la greffe, un des enfants est décédé à 6 mois de vie malgré deux greffes à un mois d'intervalle. Il présentait des infections gravissimes dès 8 j de vie. Si l'on ne considère que les deux enfants dépistés à la naissance et greffés, seul un a survécu (taux de survie : 50 %) et était en vie à 18 mois. Les auteurs de DEPISTREC ont inclus l'enfant greffé *in utero*, raison pour laquelle leur taux de survie est de 66 % (2/3).

**Les résultats du groupe « dépistage » ne permettent pas de conclure à un bénéfice du dépistage à la naissance.**

#### Chez les enfants du groupe « témoins »

Les enfants avec un antécédent familial ont reçu un diagnostic dans la première semaine de vie (n = 3) et ont été greffés dans les 2 mois. Les enfants sans antécédent familial n'ont été diagnostiqués que vers 6 mois (n = 25) et seulement 17 ont reçu une greffe dans les sept mois. Cinq sont décédés sans avoir pu bénéficier de la greffe. À noter : 3 enfants sur 25 ayant un DICS-ADA n'ont pas été greffés et ne sont pas décédés. Le taux de survie (à 18 mois) était de 82 % dans le groupe « témoins ».

La durée moyenne d'hospitalisation par patient est de 190 jours chez les enfants du groupe « dépistés » *versus* 137 jours chez les « témoins ».

Tableau 25. Synthèse comparative d'âge à la greffe et survie des enfants du groupe « dépistage » et « témoins »

Variable	Dépistage N = 3, dont 1 <i>in utero</i>	Témoins N = 28
Âge moyen au diagnostic	<i>in utero</i> , j 3, < j 8 (cas décédé)	Atcd familial (n = 3) : < j 8 Sans Atcd (n = 25) : 6,3 m
Décès avant la greffe	1/3	5/28
Âge moyen au décès	6 mois (n = 1)	7 mois (n = 5)
Âge à la greffe (médian)	<i>in utero</i> , j 77, j 71 *	Atcd familial (n = 3) : 2 m Sans Atcd (n = 17) : 6,4 m
Survie à 18 mois	66 % (2/3) 50 % (1/2) si on exclut le greffé <i>in utero</i>	82 % (23/28)
Survie à 18 mois parmi les non-décédés avant-greffe	100 % et bonne santé	100 % et bonne santé
Nombre de séjours par patient	21	13,5
Nombre de jours d'hospitalisation/patient Moyenne [range]	190 jours [176 ; 203] (n = 2)	137 jours [36 ; 283] (n = 28**)
Nombre total de greffes	4* dont un <i>in utero</i>	20**
* un enfant dépisté très précocement (infecté dès j 8), décédé à 6 mois après 2 greffes à un mois d'intervalle		
** dont 2 enfants du groupe « témoins » ont été greffés après 18 mois		
Atcd : antécédent familial du DICS ; m : mois ; j = jour		

Ces résultats sur le groupe « témoins » suggèrent l'intérêt du dépistage à la naissance à travers l'étude des enfants dépistés précocement en raison d'un motif familial.

Cependant, ce groupe est hétérogène, ne comporte que des sujets vivants au diagnostic et n'exclut pas la possibilité que certains sujets soient morts avant le diagnostic.

Il n'est pas représentatif des cas de DICS non dépistés à la naissance. Les résultats dans ce groupe seront biaisés dans le sens d'un devenir favorable.

Il conviendrait de noter que DEPISTREC ne présente pas les résultats suivants initialement prévus dans le protocole :

- le délai de prise en charge thérapeutique et le pourcentage d'enfants amenés à un traitement curateur dans les 4 premiers mois chez les « témoins » ;
- les données biologiques à 18 mois ;
- l'estimation de l'espérance de vie (avec une modélisation à 10 ans).

Pour information, les responsables de l'étude DEPISTREC ont prolongé le dépistage par le test TREC dans le cadre de l'étude NEOSKID dans la région Pays de la Loire, dont l'objectif est d'analyser toutes les lymphopénies T sévères (< 1 500 LT/ $\mu$ L) (cf. annexe 5). Des résultats préliminaires ont récemment été publiés (102).

## 4.4.2. Évènements cliniques post-transplantation lors du suivi

### Complications neurocognitives

Honig *et al.* en 2007 (81) ont évalué, en dehors du taux de survie, les conséquences à long terme chez les enfants greffés. Ainsi, ils répertorient le suivi de 15 patients avec un déficit en ADA (DICS-ADA) greffés de façon consécutive entre 1982 et 2006. Sept patients ont reçu une greffe de donneurs apparentés géno-compatibles et huit patients ont reçu une greffe d'un donneur non apparenté. Après un suivi moyen de 12 ans (intervalle, 4-22 ans), 12 patients étaient vivants avec reconstitution immunitaire stable et complète : 7/7 chez les greffés des donneurs géno-compatibles et 5/8 après transplantation non géno-compatibles. Six des 12 patients survivants montraient des anomalies neurologiques marquées, et des troubles des apprentissages nécessitant un soutien spécial continu. De plus, quatre enfants présentaient des problèmes moteurs persistants et cinq patients un déficit auditif neurosensoriel. Pour quatre d'entre eux, une hyperactivité importante était signalée comme un problème majeur. Les six enfants avaient un retard marqué dans l'atteinte des jalons de développement, constaté clairement à partir de la deuxième année de vie. Cependant, il n'y a pas eu de détérioration progressive ou perte des capacités neurologiques acquises au cours de l'enfance ou à l'adolescence. Les auteurs concluent que la greffe ne suffit pas pour contrôler les complications que cette maladie provoque au niveau du système nerveux central. Les problèmes comportementaux, notamment l'hyperactivité, ont été rapportés dans d'autres études. D'après Rogers *et al.* en 2001 (97), les enfants ayant un DICS-ADA verraient leurs fonctions cognitives affectées négativement, ceci serait corrélé au degré de sévérité de la dégradation métabolique au moment du diagnostic mais ne serait pas dû à la procédure de transplantation.

### Infections multiples

Dans l'étude de Brown *et al.* de 2011 (56), la fréquence des épisodes infectieux multiples post-transplantation est plus importante dans la cohorte des « premiers-nés atteints de DICS » (25/29) que dans la cohorte des « frères et sœurs » (10/57). Un recours important aux antibiotiques chez les enfants greffés a aussi été décrit (30, 31).

### Autres anomalies cliniques

D'après Neven *et al.* (31), deux ans après la greffe, certaines anomalies sont récurrentes : rejet du greffon (par réaction du greffon contre l'hôte) (11 %) ; troubles inflammatoires (13 %) ; infections sévères ou récurrentes (12 %) ; infection chronique à HPV (25 %) ; ainsi que la nécessité d'un traitement par inducteurs de tolérance (booster transplants) (12 %).

D'autres anomalies cliniques ont été décrites par Mazzolari *et al.* en 2007 (77) après 5 ans de suivi d'une cohorte de 40 patients : retard de croissance (17,5 %), petite taille (12,5 %), troubles endocriniens (17,5 %), troubles neurologiques sévères (10 %), infections notables (12,5 %). Toutefois, l'étude de Railey *et al.* en 2009 (30) met en évidence que la majorité (85 %, n = 95) des 111 enfants greffés étaient considérés en bonne santé par leur famille.

## 4.4.3. Thérapie génique

Un recours à la thérapie génique est possible pour les enfants sans donneur familial compatible. Le produit de thérapie génique, Strimvelis, a été autorisé par l'EMA en 2016 dans cette indication (103). Deux types du DICS en bénéficient à ce jour : le DICS-ADA et le DICS-X1 (DICS lié à l'X). Des essais précliniques et cliniques sont prévus ou en cours pour DICS-RAG1, DICS-RAG2 et DICS-Artemis (104-106). D'après une modélisation, environ 75 % des enfants atteints du DICS-ADA n'ont

pas de donneur compatible (107-109). Les résultats des essais de thérapie génique à ce jour montreraient un taux de survie de 100 % en cas de DICS-ADA, sans que l'on puisse faire la différence entre les enfants détectés précocement et les autres (90) (Tableau 26). La durée de suivi allait de 2,3 à 13,4 ans. La complication la plus fréquente était la survenue d'infections (62 % des enfants), mais il était précisé que cette fréquence était 10 fois moindre qu'avant traitement.

**Tableau 26. Taux de survie chez des enfants atteints du DICS-ADA et DICS-X1 traités par thérapie génique**

Auteur, année, pays	N, pathologie	Âge médian au début de la thérapie génique	Taux de survie
Cicalese, 2016 (90) Italie	18 DICS-ADA	1,7 an (0,5 à 6,1 ans)	100 % Suivi de 2,3 à 13,4 ans
Hacein-Bey-Abina, 2014 (98) France, Royaume-Uni, États-Unis	9 DICS –X1	8 mois	88,8 %

Les enfants atteints de DICS-X1 et traités par thérapie génique ont un taux de survie de 88,8 % dans l'étude de Hacein-Bey-Abina *et al.* Après 12,1 à 38,7 mois de suivi, huit des neuf enfants sont encore en vie. Sept infections sur 9 disparaissent après thérapie génique (98).

Une étude ayant comparé des enfants greffés pour DICS-ADA (n = 13) à des enfants traités par thérapie génique (n = 14) a montré que deux patients sont décédés dans chacun des deux groupes (environ 14 %) et qu'en revanche, la résolution des infections sévères disséminées était plus rapide sous thérapie génique (11 mois en moyenne vs 25,5 mois) (92).

Du fait des effets secondaires survenant sous ERT au long cours et avec l'introduction de la thérapie génique, l'ERT n'est utilisé en Angleterre que pour stabiliser les enfants jusqu'à la mise en route de leur traitement (greffe ou thérapie génique) (27), notamment chez les enfants détectés tardivement pour lesquels l'ERT réduirait le taux de mortalité pré-greffe. Au Royaume-Uni, le taux de mortalité chez les enfants détectés tardivement serait d'environ 20 %.

Kohn *et al.* en 2018 (96), d'après Gaspar *et al.* (107), rappellent que sur 180 enfants atteints de **DICS-ADA** et traités par ERT, le taux de survie sur 20 ans était de 78 %. De plus, un patient en vie 6 mois après avoir débuté une ERT avait une probabilité de survie sur l'année suivante de 90 %, la plupart des décès survenant lors des 6 premiers mois chez des patients gravement atteints au moment du diagnostic.

En France, entre 2010 et 2018, sur les 10 cas de DICS-ADA répertoriés dans le registre du CEREDIH, un a été greffé, 5 ont été traités par thérapie génique et 4 par enzymothérapie.

#### - 4.4.4 Conclusion sur l'efficacité d'un traitement précoce

##### **Mesures prophylactiques en attendant le traitement**

- Une fois le diagnostic posé et dans l'attente de la greffe, l'enfant doit être isolé et des mesures prophylactiques des infections doivent être prises.
- Les vaccins vivants atténués et l'allaitement sont à proscrire.

##### **Sur le traitement**

- Sans traitement, la plupart des enfants atteints de DICS vont mourir lors de la première année de vie.
- Le DICS et les lymphopénies T non DICS profondes peuvent être traités essentiellement par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Le DICS-ADA et certains DICS-X1 peuvent bénéficier d'une thérapie génique. Les patients atteints de DICS-ADA peuvent aussi être traités par enzymothérapie dans l'attente d'un traitement curatif (greffe ou thérapie génique).
- Il semble exister une incertitude sur la prise en charge des lymphopénies T non DICS : nature très variable de la prise en charge dont l'efficacité est difficile à évaluer. Cependant, la prise en charge de ces patients anticipe celle qui surviendrait ultérieurement lorsque les premiers symptômes apparaissent (après quelques mois à années).

##### **Conditions de réussite de la greffe**

- La greffe de CSH apparaît comme une urgence vitale, dont l'âge à la greffe et l'absence d'infections (avant et au moment de la greffe) sont les facteurs pronostiques de survie globale les plus importants, le risque infectieux augmentant avec l'âge.
- Un donneur géno-identique (frère ou sœur) serait un facteur de meilleur pronostic qu'un donneur non totalement HLA compatible comme un parent (haplo-identique), ou un donneur non apparenté (registre des donneurs volontaires de moelle osseuse). À noter qu'en cas de DICS, la recherche d'un donneur non apparenté ne peut pas être envisagée du fait de l'urgence de la greffe.
- La précocité de la greffe (avant 3,5 mois) est liée elle-même à la précocité du diagnostic.
- Malgré une greffe précoce, environ 30 % d'enfants ont besoin d'un recours à une supplémentation en immunoglobulines à vie.

##### **Survie après la greffe**

- La survie à 5 ans, en cas de DICS, est supérieure à 94 % lorsque la greffe est réalisée avant 3,5 mois de vie et est réduite à 70 % - 74 % quand elle est réalisée à un âge plus avancé (> 3,5 mois).
- Des antécédents d'infections ou l'existence d'une infection active au moment de la greffe de CSH réduisent le taux de survie à 5 ans à moins de 50 %.
- Une étude récente sur un registre européen confirme en analyse multivariée que la présence d'infections pré-transplantation est un facteur de mauvais pronostic de la survie globale et de la survie sans événements défavorables.
- Les enfants dépistés à la naissance en raison d'un antécédent familial et greffés précocement montrent un bénéfice clinique meilleur à ceux diagnostiqués tardivement.



— Cependant :

La prise en charge des affections lymphopéniques T non DICS est hétérogène et nécessite pour certaines des investigations complémentaires (immunologiques et génétiques) pour en déterminer l'étiologie et donc la stratégie thérapeutique.

Des nouvelles pistes de traitements, comme la thérapie génique, sont en cours de développement.

Il reste encore à trouver des traitements adaptés à chaque génotype de DICS pour améliorer la réponse immunitaire durable tout en évitant la toxicité du traitement.

Malgré le dépistage à la naissance et le traitement prophylactique en attendant la greffe, des cas d'infection à CMV ont été rapportés. Survenant avant le résultat du dépistage via l'allaitement maternel ou en attendant la greffe, ces infections précoces sont un facteur de mauvais pronostic de survie.

L'intérêt du dépistage à la naissance est conditionné par la rapidité de la prise en charge de l'enfant avant la survenue d'infections, idéalement dans les 2 mois après la naissance.

#### Avis du GT

Globalement, les experts partagent les conclusions.

Deux experts considèrent qu'en raison de la qualité de la prise en charge actuelle, les enfants sont diagnostiqués et greffés en moyenne avant 3,5 mois et que la mise en place du dépistage ne va pas apporter un bénéfice qu'à peu d'enfants.

**Cependant la HAS souligne qu'en France, selon les données du registre CEREDIH, la greffe de CSH est réalisée avant 3,5 mois dans un tiers des cas de DICS.**

## 4.5. Bénéfice du dépistage du DICS à l'étranger

### 4.5.1. État des lieux des programmes de dépistage néonatal du DICS à l'étranger

La dernière décennie a connu une grande évolution dans le développement des programmes de dépistage néonatal du DICS. C'est le développement de la technique de quantification des TRECs publiée en 2005 par Chan et Puck (110), dont la performance sur papier buvard pour le dépistage du DICS a été confirmée par la suite, qui a permis de proposer ce dépistage néonatal. Le premier pays à avoir inclus le dépistage du DICS à la naissance a été les États-Unis. Depuis, d'autres pays ont mis en place des études régionales et/ou pilotes pour évaluer la faisabilité et le bénéfice (clinique, voire économique) de ce dépistage. Pour certains pays, ces études avec ou sans évaluations complémentaires ont conduit à l'inclure dans leur programme de dépistage néonatal. Dans d'autres pays, des analyses complémentaires ont été jugées nécessaires préalablement à son inclusion. Le déploiement chronologique du dépistage du DICS à l'étranger, notamment en Europe, est présenté dans le (Tableau 27). La description du déploiement pays par pays est détaillée en annexe 6. Les bilans des programmes sont détaillés dans la section 4.5.2.

Tableau 27. Frise chronologique de la mise en place du dépistage du DICS dans le monde

	Étude pilote (P), Programme national (N) ou régional (R)	
Année	Europe	Reste du monde
2008		États-Unis (P) Wisconsin
2010		États-Unis (R)
2012	Italie (R), Toscana Allemagne (P) Leipzig	Taïwan (P)
2013	Suède (P)	Taiwan (N) Canada (R) Ontario
2014	Espagne (R, P) Catalogne Allemagne (P) Heidelberg (2014-2016)	
2015	France (P) DEPISTREC Norvège (P)	Israël (P, N)
2016	Allemagne (R) en zone frontière germano-polonaise	Canada (R) Nouvelle-Écosse et Brunswick
2017	Espagne (R) Catalogne Islande (N) Pologne (R, P)	Nouvelle-Zélande (N)
2018	Norvège (N) Italie (R) Andorre (N) Pays-Bas (P)	États-Unis (N)
2019	Allemagne (N) Suède (N) Suisse (N) Finlande (R) France (P) NEOSKID	Canada (R), Alberta
2020	Danemark (N)	Canada (R), Manitoba Australie (N)
2021	Norvège (N) Autriche (P) Irlande (N) UK (P)	

Références : (19, 43-45, 47-50, 57, 111-127)

#### 4.5.2. Bilan du dépistage du DICS à la naissance dans les différents pays

Malgré l'élargissement rapide du dépistage du DICS (Tableau 27), très peu de bilans ont été dressés, notamment par manque de recul.

En **Allemagne**, le bilan de l'évaluation de l'*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) (114) précise que la décision d'accepter ce dépistage reposerait sur l'analyse de la bibliographie, notamment sur l'estimation que son introduction permettrait de sauver environ un tiers des enfants supplémentaires. Il est précisé que les nouveau-nés dont le résultat du dépistage du DICS est faussement négatif ne devraient pas être à risque de subir de préjudice par rapport à une stratégie diagnostique sans dépistage du DICS. Il est aussi signalé que le test TREC détecte aussi des lymphopénies T non DICS qui sont considérées comme des faux positifs. Cependant, sur la base des études analysées, les avantages et les inconvénients d'un traitement précoce des enfants atteints de lymphopénies non DICS n'ont pas pu être évalués. Sur la base des données disponibles, l'IQWiG estime que sur 30 enfants DICS détectés par an, il y aurait environ 300 faux positifs. En raison de l'absence de données pour conclure à la faisabilité économique du dépistage par test TREC et en l'absence de conclusions contraires, le IQWiG a fait le pari de décider que le dépistage du DICS à la naissance est économiquement faisable.

Au **Canada**, selon un bilan d'un programme provincial, sans dépistage à la naissance, les nouveau-nés atteints de DICS auraient eu des hospitalisations très prolongées et compliquées. Et, même en ayant eu recours à la transplantation et en ayant survécu (123), ils auraient eu ensuite un parcours clinique post-transplantation difficile. Les auteurs estiment que le coût d'une greffe précoce et réussie chez un nourrisson dont le dépistage néonatal a été établi dans leur province est inférieur aux coûts d'une hospitalisation prolongée et au coût de la prise en charge d'un patient atteint de DICS après un diagnostic tardif. Une évaluation de la pertinence du dépistage néonatal du DICS au Québec par l'INESSS est en cours de réalisation.

Le **consortium nord-américain PIDTC (États-Unis et Canada)** vient de publier le bilan d'une collaboration des centres experts d'immunologie et de greffes de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) avec un recueil des pratiques de dépistage et de prise en charge (32).

Malgré la mise en place du dépistage du DICS à la naissance, les enfants qui ont bénéficié du dépistage mais sans antécédent familial ont reçu leur diagnostic plus tard, et ont eu plus d'infections comparés à ceux diagnostiqués du fait d'un antécédent familial connu (tableau ci-dessous). Les agents pathogènes signalés étaient notamment des virus respiratoires (n = 9), cytomégalovirus (n = 5), et virus d'Epstein-Barr (n = 2).

Le délai entre le diagnostic et la greffe était significativement plus important chez les enfants ayant participé au programme de DNN : l'âge moyen à la greffe étant de 96,5 jours pour ces enfants sans antécédent familial *versus* 49 jours en cas d'antécédent familial.

Tableau 28. Bilan du consortium nord-américain PIDTC (États-Unis et Canada) d'après Dorsey *et al.*, 2021 (32)

	DNN	Antécédent familial	p
Nombre de cas de DICS	38	21	
Âge médian au diagnostic	25 jours (0-85)	6 jours (0-32)	< 0,001
Nombre d'enfants avec une infection			
Avant le diagnostic	12/38, 32 %	1/21, 5 %	0,029
- avant la greffe	21/38, 55 %	4/21, 19 %	0,012
- active à la greffe	15/38, 39 %	1/21, 5 %	0,005
Âge à la greffe	96,5 jours (45-251)	49 jours (16-167)	< 0,001

Deux ans après la greffe, le taux de survie était de 89 % dans les deux groupes.

Aux **États-Unis**, les données de 11 programmes de dépistage des différents États ont été regroupées et analysées (21, 36). Parmi les 52 nouveau-nés atteints de DICS dépistés, 49 ont été greffés, dont 4 sont décédés (92 % de survie). Les auteurs ont conclu à l'efficacité du dépistage du DICS par TREC sur la survie, et ont préconisé de tout mettre en œuvre pour permettre un diagnostic le plus précoce possible de ces maladies, initier un traitement approprié et améliorer les résultats en termes de complications et de survie globale. Par ailleurs, les études réalisées en dehors du dépistage montraient déjà que lorsque le DICS était diagnostiqué de façon prénatale ou dès la naissance en raison d'un antécédent connu de DICS dans la famille (chez un frère ou une sœur), la survie était de 90 %, contre seulement 39,6 % en cas de diagnostic d'un cas index (premier cas diagnostiqué de la famille) plus tardif (56).

Une publication récente (26, 128) fait un état des lieux du **programme californien** entre août 2010 et mars 2017. Il s'agit de l'État ayant le plus grand nombre de naissances, avec au total, 3,25 millions de nouveau-nés ayant bénéficié du dépistage du DICS à la naissance par le test TREC. À la suite du test TREC, 562 enfants ont été adressés pour une cytométrie pour confirmation diagnostique ; parmi eux, 213 avaient moins de 1 500/lymphocytes T/ $\mu$ L (1 sur 15 300 naissances) dont 50 présentaient un DICS (1 sur 65 000 naissances). Traités précocement, 47 enfants étaient vivants et en bonne santé de 1 à 8 ans plus tard, soit un taux de survie de 94 %.

En juillet 2021, **l'État du Massachusetts** a réalisé un bilan sur les dix ans du dépistage néonatal (DNN) universel du DICS (46). La mise en place du DNN du DICS a permis à 720 038 nourrissons d'être testés. Au total, 237 (0,03 %) ont été référés vers la cytométrie dont neuf pour lesquels un diagnostic de DICS a été posé et sept avec un diagnostic de lymphopénie non DICS. Ainsi, l'incidence du DICS était d'environ 1/80 000, et celle des lymphopénies T non DICS de 1/51 000. Tous les patients atteints de DICS ont subi une greffe de cellules hématopoïétiques ou une thérapie génique avec 100 % de survie. Un patient athymique a subi une greffe de thymus avec succès. Aucun faux négatif n'a été déclaré. Une tendance positive (en faveur du dépistage) est observée sur la survie avec dépistage *versus* sans dépistage mais n'atteint pas la signification statistique (test exact de Fisher,  $p = 0,0625$ ). L'âge médian à la greffe après la mise en place du programme du DNN a considérablement baissé, de 6,5 mois à 3,4 mois (test de Mann-Whitney,  $p = 0,0174$ ) (cf. Tableau 29).

Tableau 29. Bilan du dépistage néonatal du DICS dans le Massachusetts (2008-2018) d'après Hale *et al.*, 2021 (46)

	Avant le dépistage 1998-2008	Bilan du dépistage 2008-2018, n = 720 038 enfants
Incidence du DICS	1/125 000	1/80 000
Nombre de cas DICS	7 diagnostiqués	9
Motif du diagnostic	7 après une infection opportuniste	Programme du dépistage néonatal
Décès avant la greffe	1/7	0
Nombre de greffés	6	9
Infection active HCT	2/6	1/9
Décès après la greffe	2/6	
Survie après la greffe	4/6, 67 % (4/7, 57 %)	9/9, 100 %
Âge à la greffe	6,5 m	3,4 m *

\* test de Mann-Whitney,  $p = 0,0174$

Les auteurs sont optimistes et pensent que les améliorations observées grâce à la mise en place du dépistage sont susceptibles de se confirmer sur le long terme, du fait du recul et de la quantité de données disponibles plus importants.

Depuis le déploiement **national aux États-Unis** du dépistage néonatal du DICS, une seule publication a fait un bilan du programme sur tous les États (129). Les auteurs concluent que le dépistage universel du DICS a fait la preuve de son efficacité pour améliorer le devenir des enfants atteints de DICS. Toutefois, ils soulignent le manque de consensus sur les meilleures pratiques de dépistage et de suivi à adopter malgré plus de 10 ans d'expérience. L'enregistrement centralisé des données du programme

fait défaut, et de nombreuses régions ne disposent pas d'un centre d'immunologie pédiatrique à proximité avec une expertise dans le traitement de ces maladies rares. Les experts ne semblent pas d'accord sur les meilleures approches à adopter pour la greffe, y compris sur la procédure technique d'implantation des cellules souches hématopoïétiques de donneurs tout en diminuant la toxicité de la chimiothérapie. Les avantages et désavantages du dépistage du DICS sont soulignés.

### Avantages

Un faible niveau de TREC chez les nouveau-nés peut identifier (essentiellement) tous les cas de DICS typiques.

Le dépistage à la naissance permet une identification rapide d'enfants atteints de DICS et donne aux nouveau-nés affectés l'opportunité d'un accès rapide à des soins spécialisés qui diminuent l'incidence des infections avant traitement curatif.

Une amélioration de la survie est décrite, notamment quand les greffes sont réalisées avant 3,5 mois.

### Désavantages

En plus de détecter le DICS, le test de dépistage basé sur les niveaux de TRECs repère aussi les nourrissons ayant une lymphopénie T non DICS significative, syndromique ou secondaire, mais aussi un petit pourcentage d'enfants atteints de lymphopénies T non DICS idiopathiques.

Comme pour tous les troubles dépistés chez les nouveau-nés, de très rares nouveau-nés (2 naissances sur plus de 3 millions en Californie) ayant un DICS atténué (ou porteurs de mutations hypomorphes dans les gènes de DICS) peuvent avoir des résultats de TREC normaux à la naissance et présenter des symptômes seulement plus tard dans la vie.

### Encore à résoudre

La prise en charge des affections lymphopéniques T non DICS est très variable et nécessite une harmonisation.

Il reste encore à trouver des traitements adaptés à chaque génotype de DICS pour induire une réponse immunitaire durable tout en évitant la toxicité du traitement.

Des nouvelles pistes de traitements, comme la thérapie génique, sont en cours de développement, mais ne sont pas disponibles en pratique courante à l'heure actuelle.

Malgré le dépistage à la naissance et le traitement prophylactique en attendant la greffe, des nourrissons peuvent présenter des infections (à CMV notamment), ce qui sera de mauvais pronostic.

De nombreux autres déficits immunitaires primaires (DIP non repérés par les tests TREC et KREC) pourraient bénéficier d'un diagnostic précoce si des tests suffisamment sensibles et spécifiques étaient disponibles.

Enfin, tous les experts nord-américains réunis (« Consortium de traitement de l'immunodéficience primaire », PIDTC (*Primary Immune Deficiency Treatment Consortium*, États-Unis et Canada) (32)) ont conclu que :

- **chaque génotype de DICS nécessite une thérapie adaptée, et des études plus spécifiques sont donc encore nécessaires ;**
- **les infections, notamment à CMV, sont une cause importante de morbidité et de mortalité chez les nourrissons atteints de DICS malgré leur dépistage à la naissance ;**
- **le délai entre le dépistage et les tests de confirmation doit être réduit pour diminuer le risque de contracter le CMV, notamment à partir du lait maternel ;**

- une résistance aux médicaments antiviraux peut se développer pendant la thérapie. Malgré ce constat, le traitement doit être poursuivi jusqu'à l'obtention de la reconstitution immunitaire (des lymphocytes T). **Plus d'informations sur la prévention et le traitement du CMV en cas de DICS sont nécessaires.**

À **Taiwan**, les publications soulignent que ce dépistage conduit à une meilleure prise de conscience de la nécessité de protéger l'enfant dans son environnement, du besoin de la modification du calendrier de vaccination et de mettre en place rapidement une intervention médicale pour ces nourrissons (19, 43).

En **Europe**, depuis fin 2017, plusieurs réunions ont permis aux différents pays de partager leur expérience autour du DNN du DICS. La première a eu lieu fin 2017 à l'Institut national de la santé publique et de l'environnement des Pays-Bas (RIVM) avec des experts du *Karolinska Institutet* (Stockholm, Suède) et du Royaume-Uni. La seconde a eu lieu à l'occasion de la 11<sup>e</sup> réunion régionale européenne de la Société internationale de dépistage néonatal (ISNS) à Bratislava, Slovaquie (octobre 2018), lors d'une session spécifique sur le DNN du DICS. La troisième a été organisée par l'ISNS le 26-27 janvier 2021 sous la forme d'une rencontre virtuelle spécialement dédiée au DICS. Elle a permis de faire un état des lieux sur les programmes et les études pilotes en cours (présentés ci-dessus). Les participants ont confirmé les pratiques hétérogènes aussi bien en termes de seuil des niveaux des TRECs que d'algorithmes utilisés.

Les experts ont souligné le besoin de mieux définir la maladie et ils ont fait un appel à contribution des différents pays pour écrire un article dans l'IJNS, paru en septembre 2021 (130).

Enfin, les pays qui dépistent le DICS soulignent une **amélioration de la survie si la greffe est réalisée de façon précoce** (notamment avant 3,5 mois) et en l'absence d'infection alors que très peu de publications peuvent l'illustrer.

Le besoin d'un dépistage néonatal, notamment pour les cas index (sans antécédent familial), est souligné alors pour éviter la perte de chance et accompagner une prise en charge rapide. Les enfants dont l'un des membres de la fratrie a déjà été diagnostiqué ne bénéficient pas de la mise en place d'un DNN du DICS puisqu'ils sont dépistés en raison de leur antécédent familial.

D'autres questions sont encore sans réponse et la lecture des études étrangères ne permet pas d'y répondre.

Il n'a pas été possible de savoir, à travers la littérature, si, pour les enfants qui sont décédés, le fait de ne pas avoir été dépistés de façon systématique a induit une perte de chance. On ignore également si la qualité de vie pour ces enfants s'est améliorée ou pas. Les données de survie à long terme sont rares. Chez les enfants ayant été dépistés sur symptômes cliniques et ayant reçu une greffe, il faudrait évaluer si le fait de ne pas avoir été dépistés de façon systématique a entraîné des conséquences médicales graves qui auraient pu être évitées par un dépistage précoce. Les données ne sont pas toutes convergentes. Cependant, si les diagnostics cliniques tardifs sont dus à une révélation tardive de la maladie et/ou à des facteurs liés à l'accès à l'offre de soins, alors le dépistage systématique constitue une réponse.

Les études pilotes réalisées à l'étranger sont détaillées en Annexe 6.



### 4.5.3. Conclusion sur l'efficacité du dépistage néonatal du DICS à l'étranger

- Les pays qui ont mis en place ce dépistage se sont basés sur la disponibilité de la technique, les données de survie présentées notamment dans la publication de Pai de 2014 et les études pilotes ayant évalué sa faisabilité.
- Peu de pays ont fait des évaluations de type HTA avant la mise en place du dépistage du DICS à la naissance. Le Royaume-Uni a réalisé une évaluation, qui n'a pas conduit à la mise en place du dépistage DICS à la naissance. Elle a été suivie de la décision de mettre en place une étude pilote pour résoudre quelques incertitudes identifiées dans le modèle analysé (incidence, coût du test TRECs, bénéfice du dépistage, survie).
- Les publications des pays qui ont mis en place ce dépistage citent les bénéfices suivants : une **diminution de la mortalité**, un repérage précoce et une **meilleure survie** notamment chez les enfants qui n'ont pas d'antécédent familial. Pour cela, une détection précoce de la maladie est nécessaire pour permettre une greffe très rapide, avant que le nourrisson n'ait eu d'épisode infectieux.
- La mise en place de ce dépistage est très récente en Europe et le manque de recul ne permet pas de conclure à l'efficacité du dépistage. L'impact sur différents indicateurs de santé de l'identification avec dépistage *versus* identification sans dépistage est mal évalué.
- Même avec le dépistage, le risque d'infection, en attendant le diagnostic puis en attendant la greffe et au moment de recevoir le greffon, est signalé dans la littérature. Un délai limité entre le diagnostic et la greffe ne suffit pas toujours à éviter les infections, notamment à CMV, aux virus respiratoires et à EBV. Ceci soutient la nécessité de réduire au maximum les délais de la séquence complète du dépistage à la greffe.
- Les traitements prophylactiques de ces infections ne semblent pas encore totalement adaptés. Une caractérisation très rapide du statut sérologique CMV de la mère semble être très importante en cas d'allaitement, de même que l'arrêt de l'allaitement si nécessaire.

#### Avis du GT

Le GT est globalement d'accord avec ces conclusions.

Un expert, qui reconnaît que la précocité de la greffe et l'absence d'infection au moment de la greffe sont des facteurs de bon pronostic, considère que le manque de données à long terme, les faux positifs et les infections à CMV qui ne peuvent pas être évitées (malgré le traitement prophylactique) plaident pour le moment contre la mise en place du dépistage. Le bénéfice réel à long terme doit bien être évalué avant de pouvoir prendre une décision.

## 4.6. Évaluation économique

### 4.6.1. Études réalisées dans le cadre du DNN du DICS à l'étranger

L'analyse de la littérature (cf. section 3.6) montre que plusieurs pays ont réalisé des évaluations économiques de la prise en charge médicale des enfants atteints de DICS selon qu'elle soit précoce ou tardive. Parmi ces évaluations, plusieurs portaient sur le dépistage néonatal du DICS par test TREC et modélisaient les coûts et les bénéfices du dépistage du DICS et son ratio différentiel coût/résultat (RDCR, ICER en anglais). Il s'agissait d'estimer la quantité de ressources à mobiliser pour gagner une unité de santé supplémentaire (année de vie ajustée ou non sur la qualité de vie – QALY) par rapport à la prise en charge actuelle.

D'autres études portaient sur des données observationnelles (en vie réelle) et analysaient les coûts de prise en charge médicale des enfants atteints de DICS selon sa précocité (131, 132).

Ce chapitre présente les modélisations puis les études sur données observationnelles.

#### Modélisations

La plupart de ces modélisations suggèrent que le dépistage du DICS est efficient (au regard du seuil de disposition à payer respectif retenu par chaque pays). Les éléments de méthodologie et les résultats de chacune de ces études, notamment en termes de coût total du programme de dépistage du DICS (différentiel vs l'absence de dépistage) et de RDCR, ainsi que le seuil de disposition à payer sont présentés dans le Tableau 30.

**Tableau 30. Comparaison des évaluations économiques internationales**

Étude	Modèle	Taux d'actualisation (a.r)	Coût du test	Critère de santé : - Années de vie gagnées (AVG) - QALY gagnées	Coût total du programme [différentiel de coûts : Δcoût dépistage-non-dépistage]. Détail : - coût avec et sans dépistage	Coût total du programme par enfant dépisté
Pays	Taille population	Perspective : Horizon temporel				
van der Ploeg, 2019 (133) Pays-Bas	Modèle d'analyse de décision (déterministe) Calculs pour cohorte de 100 000 nn PB : 193 366 nais/an	3 % (tous coûts) Sécurité sociale Vie entière	4,7 €	AVG : np 11,7 QALY Baisse du nb de décès par DICS pour 100 000 enfants de 0,57 à 0,23 en cas de dépistage	390 000 €/100 000 nn/an 921 100 € (dépistage) 530 300 € (sans dépistage)	3,90 €/enfant dépisté
UK NSC, 2017 Bessey, U. Sheff- field (29) Royaume-Uni	Arbre de décision pour évaluer le RDCR 780 835 nais/an au Royaume-Uni	Bénéfices : 3,5 %; Coûts : 3,5 % Financier : NHS et Service national de santé publique 100 ans (vie entière)	3,50 £ (4,77 €)	174 AVG 184 QALYs	3,34 millions £/an (env 3,8 millions €/an) 7,30 millions £ (dépistage) 3,96 millions £ (sans dépistage)	4,27 £/enfant dépisté (4,83 €)
Institute of Health Economics, 2016 (134) Alberta-Canada	Modèle de Markov 4 025 078 nn/an (2013)	Np Système santé de l'Alberta 79 ans	15,02 CAD\$ (9,93 €)	AVG : 0,00004 np en QALY	5,65 millions CAD\$/5 ans (env 3,5 millions €/5 ans) Détail (avec ou sans dépistage) : np	13,89 CAD\$/enfant dépisté
Chan, 2011 (18) 5 États des États-Unis	Modèle de Markov 4 112 052 nais/an (total USA)	3 % Sociétale ht : 70 ans	4,22 \$	880 AVG 802 QALYs	22 377 000 \$ 58 943 999 \$ (dépistage) 36 566 619 \$ (sans dépistage)	5,441 \$/enfant dépisté
Health Partners Consulting Group, 2013-2014 (51, 52) Nouvelle-Zélande	Arbre de décision 59 431 nn/an	Bénéfices : 3,5 % Coûts : 3,5 % Système de santé publique 81 ans	5,2 nz \$	10 AVG np en QALYs	303 073 nz\$ 460 166 nz\$ (dépistage) 157 092 nz\$ (sans dépistage)	5,09 nz\$/enfant dépisté
Ding, 2016 (135) État de Washington (États-Unis)	Arbre de décision 86 600 enfants	3 % Système de santé ? Vie entière (survie)	4,05 US\$	12,02 AVG Np en QALY	424 470 \$ 965 868 \$ (dépistage) 541 397 \$ (sans dépistage)	4,90 \$/enfant dépisté
McGhee, 2005 (136) États-Unis	Arbre décision (+ Monte-Carlo pour la sensibilité) 4 millions nn/an (cohorte aux USA)	3 % Système de santé Vie entière : 79 ans	5 \$	760 AVG 447 QALYs/an	23 920 000 \$ par an (17 940 000 €) Détail (avec ou sans dépistage) : np	5,98 \$/enfant dépisté

1 £ = 1,13 € ; 1 US\$ = 0,75 € ; 1 NZ\$ = 0,59 € ; a.r : analyse de référence ; ht : horizon temporel ; Ratio différentiel coût/résultat (RDCR), Ratio incrémental coût/efficacité (ICER en anglais) ; nn : nouveau-nés ; AVG : année de vie gagnée ; np : non précisé

Les résultats de la plupart des modélisations présentées semblent assez convergents, avec des ratios différentiels coût/résultat (RDCR) du dépistage du DICS allant de 20 930 à 40 170 € par QALY et de 17 911 à 26 762€ par année de vie gagnée. Ces RDCR semblent rester inférieurs ou assez proches des seuils de disposition à payer respectifs établis dans chacun des pays.

Les analyses de sensibilité montrent que les facteurs les plus influents sur le résultat du RDCR sont l'incidence du DICS, le coût du test TREC, voire également, pour certaines études, la spécificité du test, le coût de la prise en charge tardive des enfants atteints de DICS ou la part des cas de DICS détectés sur antécédent familial. Les résultats de RDCR semblent toutefois assez robustes (le RDCR reste en deçà des seuils de disposition à payer dans le cadre du Royaume-Uni).

Cependant, une limite méthodologique doit être soulignée : les postes de coûts inclus dans les modélisations (pour le calcul du coût total différentiel du programme) ne sont pas toujours présentés de façon similaire dans les publications (plus ou moins détaillés, faisant référence à des notions différentes). L'homogénéité des postes de coûts considérés entre les différentes modélisations n'est pas complètement assurée. La comparaison et l'interprétation de ces résultats de coûts doivent rester prudentes.

Les postes de coûts relevés dans les modélisations sont les suivants : coût du test TREC, coût du second buvard si nécessaire, coût du diagnostic, coût de la greffe (avant, pendant, après la greffe) dont coût de la greffe seule, coût de la prise en charge pré-greffe (traitement prophylactique et curatif des infections) et post-greffe (anti-infectieux, immunoglobulines G).

Il convient d'insister toutefois sur un point soulevé par certains auteurs, notamment van der Ploeg (Pays-Bas) (133) et Bessey/Chilcott (Royaume-Uni) (29) : il persiste des incertitudes notamment sur l'impact des faux positifs ou de la détection de lymphopénies non DICS sur le ratio coût/efficacité du dépistage du DICS. Cet impact (avec une prise en compte d'effets contreproductifs/néfastes potentiels) est actuellement insuffisamment évalué.

Une évaluation économique présente des résultats différents. Elle est réalisée par l'*Institute of Health Economics* (IHE) (134) au Canada (Alberta) sur le dépistage néonatal de 5 maladies dont le DICS. Elle montre grâce à un modèle de Markov que l'implantation du dépistage du DICS serait associée à un RDCR élevé estimé à 332 360 CAD\$/année de vie gagnée et ne serait donc pas coût-efficace. Le seuil de disposition à payer n'est pas précisé.

## Études de coûts sur données observationnelles

Des études de coûts sur données cliniques observationnelles (en vie réelle) montrent des ratios de coût (diagnostic tardif vs diagnostic précoce), de l'ordre de 3 à 4,5 /1, très favorables à la stratégie de diagnostic précoce (avant 3,5 mois). Les résultats sont présentés dans le Tableau 31.

**Tableau 31. Résultats des études de coûts réalisées sur données observationnelles**

Auteur	année	Nb de DICS	Coût si diagnostic* précoce	Coût si diagnostic* tardif	Ratio de coûts (tardif : précoce)
Kubiak (abstract)	2012	5 DICS	- 607 000 \$	+1 900 000 \$	3 :1
Kubiak (131)	2014	20	365 785 \$	1 450 000 \$	4 :1
Buckley (132)	2012	74	100 000 \$	450 000 \$	4,5 :1

\* et prise en charge

Il s'agit de l'étude de Buckley (2012) (132) qui porte sur 74 enfants atteints de DICS greffés entre 1998 et 2006 (dont 26 greffés avant 3,5 mois) au *Duke University Medical Center* (Caroline du Nord, États-

Unis) et de deux études de Kubiak *et al.* réalisées en 2012 en Floride (5 cas de DICS dont un diagnostiqué avant 3,5 mois) et en 2014 sur trois États nord-américains (Floride, Californie, Pennsylvanie) (sur 20 cas de DICS greffés entre 2005 et 2011, dont 7 greffés avant 3,5 mois) (Kubiak *et al.*, 2012 (abstract non publié en 2012) et Kubiak *et al.*, 2014 (131)). Lors de ces années, le dépistage néonatal du DICS n'était implanté qu'en Californie (mais pas en Floride ni en Pennsylvanie).

Les postes de coûts considérés étaient, pour l'étude de Buckley (132), les coûts hospitaliers notamment de greffe, de séjour en réanimation, d'hospitalisation prolongée, et, pour l'étude de Kubiak *et al.* (131), les coûts du diagnostic à la greffe, les coûts des journées d'hospitalisation, le coût de la greffe, le coût de la greffe à 180 jours post-greffe.

#### 4.6.2. Focus sur la revue de l'Université de Sheffield

L'évaluation réalisée par l'Université de Sheffield pour le *UK National Screening Committee* [(UKNSC), *Public Health England*, 2017], comporte une évaluation économique réalisée par Chilcott et Bessey en 2017 (27, 29). Cette étude s'appuie également sur une revue systématique de la littérature portant sur les aspects médicaux et épidémiologiques (28).

Cette évaluation repose sur un arbre de décision permettant :

- dans un premier temps, d'évaluer les coûts et les bénéfices pour la santé associés aux deux stratégies : avec et sans inclusion du dépistage du DICS dans le programme de dépistage néonatal du NHS ;
- dans un second temps, d'estimer le RDCR lié au dépistage du DICS.

##### Commentaires méthodologiques

La qualité méthodologique de cette évaluation économique est acceptable selon les recommandations du guide HAS sur les choix méthodologiques pour l'évaluation économique<sup>5</sup> et selon l'appréciation méthodologique des membres du GT. Les données et les résultats sont clairement présentés, que ce soit pour l'analyse de référence ou les analyses de sensibilité.

Les paramètres utilisés dans le modèle sont extraits de la revue systématique de la littérature, d'avis d'experts ainsi que de données médico-administratives non publiées (épidémiologiques, de coûts de référence NHS) issues des deux centres de pédiatrie prenant en charge des enfants atteints de DICS au Royaume-Uni [le *Great Ormond Street Hospital for Children* (GOSH) et le *Great North Children's Hospital*, localisés à Newcastle] (Gaspar 2015, communication personnelle).

Les données de mortalité retenues sont issues de l'étude clinique de Brown *et al.* (56). Ce modèle réalisé au Royaume-Uni était l'un des rares qui explicitait clairement les deux taux de mortalité (pré et post-greffe), ce qui permettait d'estimer plus précisément la différence de survie globale entre « survie en cas de greffe précoce » et « survie en cas de greffe tardive » et les coûts rattachés. Cependant, des limites sont à souligner :

- cette étude porte sur des enfants diagnostiqués sur une longue période (1982 à 2010) alors que la survie a pu évoluer (amélioration de la détection du DICS et/ou de la prise en charge) sur ce laps de temps ;
- les estimations des taux de survie post-greffe sont plus basses en cas de diagnostic tardif (61 %) que les estimations issues des autres études (ayant mesuré uniquement la survie en post-greffe (70 - 80 %) (cf. 4.4.1.1. Survie et intérêt de la précocité de la greffe).

<sup>5</sup> Haute Autorité de Santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine : HAS; 2020. [https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1499251/fr/choix-methodologiques-pour-l-evaluation-economique-a-la-has](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1499251/fr/choix-methodologiques-pour-l-evaluation-economique-a-la-has)

Pour l'analyse de la qualité de vie : le QALY est calculé en fonction des scores d'utilité et de la mortalité survenant lors de la greffe.

Faute de données disponibles sur l'instrument de qualité de vie générique EQ-5D-3L, l'estimation des scores d'utilité est réalisée en deux étapes : 1) transformation (*mapping*) des données de qualité de vie portant sur des enfants ayant subi une greffe (28 diagnostiqués à la naissance et 51 diagnostiqués tardivement) en données EQ-5D-3L. Ces données ont été collectées entre 1979 et 2015 ; 2) les données relatives aux dimensions de l'EQ-5D obtenues ont été valorisées selon la matrice de pondérations britanniques (137, 138) afin d'obtenir des scores d'utilité.

L'approche d'estimation des scores d'utilité pour les enfants atteints de DICS est acceptable et aboutit à des résultats cohérents concernant l'évolution des dimensions de l'EQ-5D.

## Analyse de référence

Un taux d'actualisation de 3,5 % est utilisé pour les résultats de santé et les coûts.

Les résultats de l'analyse de référence montrent l'efficacité du dépistage néonatal du DICS au Royaume-Uni. Il est en effet estimé que :

### Le dépistage national du DICS au Royaume-Uni permettrait annuellement :

- le rappel en consultation de 322 enfants présumés positifs\* (pour une cytométrie)  
[\*au seuil de 20 copies TRECs/ $\mu$ L ; IC 95 % : 79,5-852,9 ; taux de présumés positifs = 0,04 %] ;
- l'identification de **17** (14-22) **nouveau-nés atteints de DICS** ;
- la prévention de **6,4** (4,0-9,7) **décès par DICS** [8,1 décès (5-12) vs 1,7 décès (0,6-0,4) en cas de DNN].

**Le dépistage du DICS augmenterait le coût (total) du programme de dépistage au Royaume-Uni de £ 3,34 millions par an.** Il reviendrait donc à £ 7,3 millions en incluant le DICS vs £ 3,96 millions en l'absence de dépistage du DICS.

**Les résultats de l'évaluation économique sont en faveur de l'efficacité du DNN du DICS** au regard de la disposition à payer retenue par le NICE (entre 20 000 et 30 000 £/QALY).

Le RDCR associé à la stratégie de dépistage du DICS a été estimé à :

- **£ 18 222 par QALY** (£ 12 013, £ 27 763) ;
- avec un gain total annuel de 183,17 (109,3, 267,2) QALYs (actualisés) ;
- **£ 18 600 par année de vie gagnée** ;
- avec un gain d'environ 174 années de vie.

Les analyses de sensibilité confirment la robustesse des résultats de l'analyse de référence et suggèrent que la probabilité selon laquelle la stratégie de dépistage peut être considérée comme coût-efficace est de **65 %** pour une disposition à payer de 20 000 £/QALY et de **99 %** pour une disposition à payer de 30 000 £/QALY.

L'analyse montre par ailleurs que le DNN du DICS identifierait annuellement, outre les 17 cas de DICS :

- **31,1 lymphopénies T non DICS** (hors prématurité) : dont la moitié de syndromes lymphopéniques T, de DICS variants et des lymphopénies T secondaires à une pathologie ;
- environ **266 vrais faux positifs** (ni DICS ni LT non DICS) ;
- **7 prématurés avec lymphopénie T.**

Parmi les 31 cas de lymphopénies T non DICS, **8 seraient en bonne santé à la naissance et bénéficiaires du DNN.**



## Analyses de sensibilité

L'impact de certains paramètres sur les résultats de l'évaluation est exploré en analyses de sensibilité. Ces paramètres sont : le coût du test TREC, l'incidence du DICS, la part des cas de DICS détectés sur antécédent familial, les taux de mortalité pré-greffe et post-greffe, le taux de faux positifs (indirectement, le seuil TREC) et le taux d'actualisation.

L'analyse de ces paramètres est la suivante.

- **Coût du test TREC** : sa réduction entraîne une réduction du coût total du dépistage et une réduction du RDCR en deçà des 2 seuils de £ 20 000 et de £ 30 000.

- **Incidence du DICS** : plus elle est basse, plus le RDCR augmente : le RDCR est supérieur aux 2 seuils (£ 20 000 et £ 30 000) si l'incidence est inférieure à 1/50 000 ou 1/75 000 respectivement. À une incidence de moitié de l'incidence de base (1/44 000), soit 1/88 000, retenue pour le Royaume-Uni, la probabilité que le RDCR reste inférieur au seuil de £ 20 000 est quasi nulle (2 %) et de 35 % à celui de £ 30 000.

- **Proportion de cas détectés en raison d'un antécédent familial de DICS** : elle est de 30 % en analyse de référence. Une proportion plus basse dans le groupe non dépisté (sans DNN, souvent le cas dans la littérature : < 10 %-20 %) sera associée à un RDCR plus faible.

- **Taux de mortalité pré-greffe et post-greffe chez les enfants diagnostiqués précocement** : les données sur les risques relatifs de mortalité pré et post-greffe (tirées de l'étude de Brown *et al.* (56)) intégrées dans le modèle économique sont les suivantes.

Tableau 32. Données de mortalité utilisées dans le modèle (analyse de référence, Brown *et al.*, 2011) (56)

Type de mortalité	Mortalité Pourcentage	IC 95 %
Mortalité pré-greffe (diagnostic tardif)	35,3 %	22,8 %, 49,3 %
Mortalité pré-greffe (diagnostic précoce)	1,68 %	0,11 %, 7,63 %
Mortalité post-greffe (diagnostic tardif)	38,7 %	22,4 %, 56,3 %
Mortalité post-greffe (diagnostic précoce)	8,48 %	1,79 %, 23,4 %

En analyse de sensibilité : la variation des valeurs extrêmes de la mortalité pré et post-greffe induit une variabilité importante du RDCR. Celui-ci varie de 18 222 £/QALY à 30 746 £/QALY (légèrement au-dessus de la valeur seuil de disposition à payer de 30 000 £).

**Tableau 33. Analyses de sensibilité sur la mortalité pré et post-greffe d'après Bessey et al., 2019 (29)**

Analyse de sensibilité		Avec dépistage		Sans dépistage		Différentiel (Incremental)		Ratio coût-efficacité selon le seuil de PAP		
Mortalité	Mortalité si diagnostic précoce (OR)	Coûts	QALYs	Coûts	QALYs	Coûts	QALYs	RDCR	20 000 £	30 000 £
pré-greffe	8,15 % (0,23)	7,12 m £	381	3,67 m £	206	3,45 m £	175	19 691 £	51 %	97 %
	29,40 % (0,83)	6,44 m £	294	3,48 m £	182	2,95 m £	113	26 237 £	12 %	68 %
post-greffe	17,42 % (0,45)	7,16 m £	369	3,68 m £	203	3,48 m £	166	20 915 £	39 %	96 %
	36,77 % (0,95)	6,79 m £	283	3,58 m £	178	3,21 m £	105	30 746 £	3 %	43 %

Les auteurs précisent qu'il faudrait que le taux de mortalité pré-greffe chez les enfants diagnostiqués précocement atteigne 10 % et 28 % pour que le RDCR dépasse le seuil de £ 20 000 et £ 30 000/QALY respectivement (pour rappel, il était de 1,68 % dans l'analyse de référence).

Pour le taux de mortalité post-greffe chez les enfants diagnostiqués précocement, il faudrait qu'il atteigne respectivement 17 % et 36 % pour que le RDCR dépasse le seuil de £ 20 000 et £ 30 000 respectivement (au lieu de 8,48 % dans l'analyse de référence).

- **Seuil de TREC retenu** (rappel : seuil de base = 20 copies/ $\mu$ L)

L'augmentation du seuil de TRECs (à 30 copies/ $\mu$ L) réduit la probabilité que le dépistage soit coût-efficace au seuil de £ 20 000/QALY de **65 %** (base) à **58 %**. La baisse est très limitée au seuil de £ 30 000/QALY (99 % à 98 %).

- **Taux d'actualisation**

Les résultats sont très sensibles au taux d'actualisation utilisé. L'utilisation d'un taux d'actualisation de 1,5 % pour les bénéfices cliniques et les coûts conduirait à un RDCR inférieur, d'environ 12 000 £ par QALY (au lieu de 18 222 £ par QALY).

L'utilisation d'un taux de 1,5 % pour les bénéfices cliniques et de 3,5 % pour les coûts (comme recommandé par le NICE) conduirait à un RDCR de 10 600 £ par QALY gagnée. Dans les deux cas, la probabilité que le RDCR soit inférieur au seuil de £ 20 000 par QALY s'élève à plus de 99 %.

### Analyse de qualité de vie (QALY)

Les analyses de sensibilité en scénario sur la qualité de vie (Tableau 34) aboutissent à un RDCR (18 588 £/QALY) comparable à celui de l'analyse de référence (18 222 £/QALY).

**Tableau 34. Analyses de sensibilité sur le QALY d'après Bessey et al., 2019 (29)**

Analyse de sensibilité	Dépistage		Absence de dépistage		Incremental $\Delta$			Probabilité d'efficacité selon le seuil	
	Coût	QALYS	Coût	QALYS	Coût	QALYS	RDCR	£ 20 k	£ 30 k
<b>QALYs 2000-2015 cohort QALYs used</b>	£ 7,32 m	415	£ 3,98 m	235	£ 3,34 m	180	£ 18,588	61 %	98 %

m=million

## En conclusion

L'analyse de l'Université de Sheffield (27, 29) montre que le dépistage du DICS est associé à un RDCR égal à 18 222 £/QALY et inférieur à la disposition de payer de 20 000 £/QALY. Les résultats sont robustes : dans les analyses de sensibilité, les paramètres qui affectent la variabilité du RDCR sont le coût du test TREC, le taux d'actualisation, l'incidence du DICS, la part des cas de DICS détectés sur antécédent familial. Ces paramètres n'induisent pas une forte variabilité du bénéfice en santé associé à ce dépistage et du niveau du RDCR.

Il persiste toutefois des incertitudes en termes d'impact du taux de faux positifs et de l'identification de cas de lymphopénies T non DICS.

Le UKNSC avait décidé en 2017 de mettre en place une étude pilote en population sur un grand nombre de nouveau-nés au Royaume-Uni afin de lever plusieurs incertitudes, telles que les faux positifs, la prise en charge des cas de lymphopénies T non DICS, la fréquence des enfants DICS ayant un antécédent familial et l'impact organisationnel (défini à l'aide de la charge de travail additionnel).

Cette étude pilote (dont le début a été différé) devait débuter en septembre 2020. Elle ne débutera qu'en septembre 2021 (en raison du contexte de la Covid-19). Elle devrait porter sur 800 000 enfants inclus sur 2 ans dans six grands centres hospitaliers du Royaume-Uni.

### 4.6.3. Transposabilité des résultats des études économiques internationales au contexte français

L'évaluation économique réalisée par Chilcott et Bessey de l'Université de Sheffield (27, 29) montre que la stratégie du dépistage du DICS est coût-efficace au seuil de 20 000 £/QALY retenu au Royaume-Uni (disposition à payer retenue au Royaume-Uni). Cette efficacité du dépistage du DICS est également suggérée par plusieurs autres études médico-économiques dans la littérature. La méthodologie de l'évaluation économique (efficacité) du dépistage néonatal du DICS en France a été discutée au regard des éléments de contexte suivants.

- L'application du modèle de l'équipe Chilcott et Bessey de l'Université de Sheffield au contexte français n'était pas facile à mettre en œuvre, notamment en raison des contraintes administratives et juridiques (formalités légales en termes de conventions de contrat avec des équipes universitaires anglaises) et des difficultés d'adaptation du modèle car la méthodologie des études disponibles en France n'est pas comparable (85) (DEPISTREC (5, 12), CEREDIH).
- La mise en place d'un modèle économique adapté à la structure des données françaises ne s'avérait pas non plus pertinente au vu du contexte, une étude, DEPISTREC, ayant déjà eu lieu.
- Une option a été retenue. Il s'agissait d'évaluer s'il était possible de transposer les résultats de l'évaluation économique (analyse de référence) de l'Université de Sheffield au contexte français. Mais cette transposabilité des résultats (de RDCR) ne semblait envisageable qu'après vérification de la comparabilité des paramètres de la population britannique (listés en table 1 de l'évaluation de l'équipe de l'Université de Sheffield (29) présentée en Annexe 7) à celle de la population française. En particulier, il fallait s'assurer de l'absence de données cliniques qui montreraient des différences significatives sur les principaux paramètres (e.g. mortalité, incidence, coût...) entre la France et le Royaume-Uni.

**L'analyse de la comparabilité des données dans les deux pays a donc été réalisée.**

Les paramètres retenus dans le modèle de l'Université de Sheffield ont été analysés dans le contexte français (quand les données étaient disponibles). L'analyse comparative de ces paramètres est résumée dans le Tableau 35.

**Tableau 35. Mise en parallèle des données entre Royaume-Uni et France (pour transposabilité)**

	Royaume-Uni	France																														
Nb de naissances/an	780 835	750 000																														
Incidence DICS*	1/49 000 Dans modèle : 1/43 600 (DICS + non diagnostiqués 1/49 000 + 1/521 000)	DEPISTREC : DICS typique : 1/63 500 DICS+DIC lymphopéniques = 1/31 750 Registre CEREDIH (2012-2016) : DICS typique : 1/84 000 DIC lymphopénique : 1/190 0000 nais																														
Fréquence de positivité TRECs (seuil 20 copies/ $\mu$ L (% rappel pour 1 visite ?))	0,041 % [0,0035 %, 0,1018 %]	DEPISTREC (Taux de rappel pour une visite au seuil de 20 copies/ $\mu$ L) : 0,04 % Registre : np																														
% DICS avec ATCD familial	30 %	Registre : 5 % mais 30 % après recherche d'ATCD familial secondairement																														
% du DICS-ADA	17 %	DEPISTREC : (DICS+DIC) = 17 % Registre : 15 %																														
% Mortalité pré-greffe CSH Diagnostic tardif	35,3 %	DEPISTREC : Témoins : 29 DICS : - 5 décès : 17 % - 7 diagnos- tics pré- coces dont 1 décédé : 15 %  Registre CEREDIH : Mortalité en post-greffe du DICS (2014-2018) : 21 % de décès si greffés (16,6 % des 42 DICS du registre, n = 7) Mortalité en pré-greffe du DICS (2014-2018) : 100 % de décès si non greffés (16,6 % des 42 DICS du registre, n = 7) Mortalité selon précocité de la greffe et infection :																														
% Mortalité pré-greffe CSH Diagnostic précoce	1,68 %																															
% Mortalité post-greffe CSH Diagnostic tardif	38,7 %																															
% Mortalité post-greffe de CSH Diagnostic précoce	8,48 %																															
		<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">Âge à la greffe (2010-2018)</th> <th></th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>&lt; 3,5 mois</th> <th>&gt; 3,5 mois</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Mortalité DICS</td> <td>14 %</td> <td>23 %</td> <td>0,54</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <th colspan="2">Greffe &lt; 3,5 mois</th> <th>Greffe &gt; 3,5 mois</th> </tr> <tr> <td></td> <th>Infection non</th> <th>Infection oui</th> <th>Infection non</th> <th>Infection oui</th> </tr> <tr> <td>Mortalité DICS</td> <td>9 %</td> <td>33 %</td> <td>16 %</td> <td>28 %</td> </tr> </tbody> </table>			Âge à la greffe (2010-2018)					< 3,5 mois	> 3,5 mois	p	Mortalité DICS		14 %	23 %	0,54			Greffe < 3,5 mois		Greffe > 3,5 mois		Infection non	Infection oui	Infection non	Infection oui	Mortalité DICS	9 %	33 %	16 %	28 %
		Âge à la greffe (2010-2018)																														
		< 3,5 mois	> 3,5 mois	p																												
Mortalité DICS		14 %	23 %	0,54																												
		Greffe < 3,5 mois		Greffe > 3,5 mois																												
	Infection non	Infection oui	Infection non	Infection oui																												
Mortalité DICS	9 %	33 %	16 %	28 %																												
QALYs Diagnostic précoce Cohorte 1979-2015	0,95																															
QALYs Diagnostic tardif Cohorte 1979-2015	0,82																															
QALYs Diagnostic précoce 2000-15	0,96																															
QALYs Diagnostic tardif 2000-15	0,87																															
Coût greffe CSH Diagnostic précoce	£ 128 363 à 145 050 € (avec séjour) dont greffe seule : £ 81-91 530 €	Étude Clément : en cas de greffe avant 3 mois - Coût médical de la greffe (coût par greffe total (avant + pendant + après)) : 86 179 €/nouveau-né - Coût de la greffe (seule) : 71 621 €/nouveau-né																														
Coût greffe CSH Diagnostic tardif	£ 231 186 26 140 € avec séjour, dont greffe seule : £ 81 - 91 530 €	Étude Clément : en cas de greffe > 3 mois - Coût médical de la greffe (coût par greffe total) : 195 776 €/nouveau-né - Coût de la greffe (seule) : 169 417 €/nouveau-né																														
Coût mortalité pré-greffe CSH	£ 43 368-49 005 € coût d'1 décès avant greffe																															
Coût du test TREC (réactif = consommable)	£ 350 3,95 €	DEPISTREC : Coût du test TREC (biologie) = 4,21 € (avec le prix du réactif remis à 50 %) 7,35 € (avec le prix du réactif du catalogue) Étude Clément : Coût du test TREC estimé entre 4,69 € et 6,79 € sur 33 800 échantillons/an du CHU de Nantes. Coût retenu : 5 €.																														
Coût d'un test TREC Positif	£ 276 311,86 €	Np																														
Coût du diagnostic du DICS	£ 711 803,4 €: RDV immunologie : £ 251 283,63 € - « test génétique » : £ 567 640,7 €	DEPISTREC : Coût total du diagnostic : [test : 4,21 €, retest : 4,21 €, 2d buvard : 17,7 €, visite-cytométrie : 217 €/enfant] soit environ 243 €/enfant si visite																														

L'analyse de ces paramètres dans le contexte français montre que certains paramètres sont similaires à ceux du modèle de l'Université de Sheffield (seuil de TREC à 20 copies/ $\mu$ L, taux de rappel en consultation, pourcentage de DICS-ADA, voire l'incidence du DICS).

D'autres paramètres diffèrent légèrement, mais cela ne devrait pas remettre en cause le résultat de l'évaluation du RDCR car :

- soit la différence va dans un sens favorable au DNN du DICS (pourcentage de cas détectés sur un antécédent familial) ;
- soit les estimations relevées sur les données disponibles en France ne diffèrent pas de façon assez significative des paramètres du modèle et appartiennent encore à l'intervalle de confiance exploré dans l'analyse de sensibilité pour le Royaume-Uni. Tel est le cas de la mortalité post-greffe des cas de DICS diagnostiqués précocement et de la mortalité pré-greffe des cas de DICS diagnostiqués précocement.

En termes de QALY : il est possible de considérer que l'approche adoptée dans l'estimation du QALY est transposable au contexte français. En l'absence de données françaises portant sur les patients français atteints de DICS et d'avis d'experts remettant en question la transposabilité de ces données de qualité de vie, on peut supposer que les caractéristiques des enfants français atteints de DICS sont assez comparables à celles des enfants britanniques. Les données chiffrées sur d'éventuelles différences en termes de gravité du DICS, de profils ethniques particuliers, de types génétiques de DICS ne sont pas disponibles à ce jour.

En termes de coûts :

- le coût du test sera certainement plus élevé en France que celui retenu dans le modèle (3,95 €, assez proche des coûts négociés pour DEPISTREC ou pour l'étude de Clément *et al.* (85)). Mais il n'est pas exclu qu'une négociation de prix ait lieu dans un contexte concurrentiel (grande quantité de tests (750 000), concurrence entre laboratoires) et débouche sur un prix plus bas que le prix catalogue ;
- les coûts du diagnostic sont comparables. Ceux de la prise en charge par greffe (85) diffèrent légèrement de ceux du modèle tout en restant du même ordre de grandeur (y compris en cas de greffe tardive). Il convient toutefois de rester prudent sur l'interprétation de ces comparaisons étant donné que ces coûts, disponibles en France, ne réfèrent pas exactement au même niveau (acte, type) de prise en charge.

## En résumé

**Les résultats de RDCR issus de la modélisation de l'Université de Sheffield (29) apparaissent transposables à la situation française.** En effet, les données françaises disponibles ne diffèrent pas de façon significative des paramètres du modèle. Et en cas de différences sur certains paramètres (incidence du DICS, mortalité en cas de greffe précoce), le résultat sur le RDCR n'est pas remis en cause en analyse de sensibilité (les données françaises restant comprises dans les bornes établies de la disposition à payer dans les analyses de sensibilité de l'évaluation économique réalisée au Royaume-Uni).

Ainsi, le RDCR du programme national de dépistage du DICS en France pourrait être comparable à celui estimé au Royaume-Uni. Toutefois, comme le soulignent les auteurs de la modélisation pour le Royaume-Uni, il persiste des incertitudes en termes d'impact du taux de faux positifs et de conséquences de l'identification de cas de lymphopénies T non DICS sur la variabilité du RDCR en France.

#### 4.6.4. Évaluations économiques réalisées en France

##### ○ Étude de Clément *et al.*, 2015

Il s'agissait d'une étude des coûts de la prise en charge d'enfants atteints de DICS traités par greffe de CSH réalisée avec une perspective du système de soins. Elle était rétrospective, menée à Necker sur 30 enfants atteints de DICS typiques : 3 avec antécédent familial greffés avant l'âge de 3 mois (tous vivants à un an de la greffe) et 27 enfants greffés après 3 mois (10/27 décédés à un an de la greffe (85)). L'étude comparait les coûts entre ces deux groupes (nommés respectivement comme ayant été greffés précocement donc avant l'âge de 3 mois et greffés tardivement soit après l'âge de 3 mois). L'âge moyen lors de la greffe était globalement de 7,2 mois (étendue 15 jours-27,4 mois). Mais il était de 359 jours pour les 10 enfants décédés et de 170 jours pour les 17 enfants encore vivants. Pour rappel, cette étude ne porte que sur la stratégie de greffe comme stratégie de prise en charge (précoce ou tardive) ; il ne s'agit pas d'un dépistage. L'analyse a porté sur les données à un an après la greffe. Le coût du test TREC étant estimé (par ailleurs) entre 4,69 € et 6,79 €, un coût de 5 € a été retenu. Les postes de coûts pris en compte ont été décrits dans le Tableau 35.

Cette étude avait montré un coût total de la prise en charge moindre (mais non statistiquement significatif) chez les enfants greffés précocement (cas détectés) *versus* ceux traités tardivement (témoins), notamment :

- le coût médical total de la greffe (coût par greffe total par enfant : avant + pendant + après la greffe) était de 86 179 € en cas de greffe avant 3 mois vs 195 776 € après 3 mois. Celui de la greffe (seule) étant respectivement de 71 621 € et 169 417 € (par enfant) ;
- en cas de greffe tardive (n = 27), le coût hospitalier total moyen semblait moindre en cas d'absence d'infection active au moment de la greffe (n = 17) avec un gain de 40 000 €.

Le coût médical total de la greffe (avant + pendant + après la greffe) était très variable sur l'ensemble des enfants de l'étude y compris si la greffe était réalisée avant les 3 mois de vie (59 014 € à 272 577 € par enfant).

Les auteurs considèrent que cette importante variation des coûts hospitaliers entre enfants montre qu'il est difficile d'estimer à ce jour le bénéfice économique lié au dépistage.

Les auteurs concluent que la prise en charge hospitalière des enfants greffés tardivement coûte de 50 000 à 100 000 € par enfant de plus que celle des enfants greffés précocement.

Les auteurs recommandaient de faire des analyses plus approfondies pour identifier les facteurs explicatifs des coûts, notamment sur l'étude DEPISTREC, en particulier les épisodes infectieux, afin de les prendre en compte.

##### ○ Étude pilote DEPISTREC : résultats de l'analyse médico-économique

Il était attendu du projet DEPISTREC une confirmation à grande échelle des résultats de l'étude de Clément *et al.* (85). La méthodologie de l'étude DEPISTREC finalement retenue était critiquable (notamment pour la partie clinique). La durée de suivi était de 18 mois.

L'analyse médico-économique réalisée était une analyse comparative prospective de type *micro-costing* des coûts de deux stratégies de prise en charge du DICS (avec et sans dépistage par le TREC). Elle a porté sur **2 des 3 enfants atteints de DICS** du groupe « dépistage » (un enfant exclu car il a été greffé *in utero*) et **26 enfants du groupe « témoins »** (sur les 28) parmi lesquels 18 ont été greffés, 3 ont été traités par ADAGEN et 5 enfants décédés avant la greffe. Deux patients du groupe « témoins » n'ont pas été pris en compte dans l'analyse des coûts (greffés après 18 mois).



Les résultats de cette analyse comparant les cas de DICS dépistés aux cas de DICS non dépistés du groupe « témoins » (Tableau 36) sont les suivants :

- le coût moyen par enfant dépisté était de **257 574 €** alors qu'il n'était que de **172 664 €** par enfant non dépisté (groupe « témoins ») [ou 204 697 € en excluant les 3 témoins DICS-ADA et 5 DICS décédés avant greffe]. Ainsi, le coût total moyen de la stratégie pour les patients dépistés était supérieur à celui des patients non dépistés ;
- ce résultat reflète les singularités de l'étude : la **faiblesse de l'effectif**, un cas de double greffe avec décès chez un enfant DICS, donc très coûteux.

Tableau 36. Résultats de l'analyse économique de l'étude DEPISTREC

Variable	Dépistage N = 2 *	Témoins N = 26* *
Nombre de séjours par patient	21	13,5
Nombre total de greffes	3 ***	18
Nombre de jours d'hospitalisation/patient Moyenne [intervalle]	190 jours [176 ; 203]	137 jours [36 ;283]
Coût total par patient (les 18 premiers mois) Moyen [étendue]	257 574 € (NA) [246 503 ; 268 644]	172 664 € [26 366 ; 361 534]
Coût total/patient à 18 mois (excluant les 3 patients sous ADAGEN)	NA	204 697 (N = 18)
Coût par type de greffe		
Haplo-identique T déplétée	246 503 €	242 603 € (N = 4)
Phéno-identique	NA	170 839 € (N = 10)
Sang cordon	268 644 €	251 436 € (N = 4)
Décès	246 503 € (N = 1)	52 894 € (N = 5)
* un enfant a été greffé <i>in utero</i> non inclus dans cette analyse		
** 2 enfants du groupe « témoins » ont été greffés après 18 mois		
*** un enfant : 2 greffons puis est décédé		

- Il n'est pas retrouvé de relation entre le coût total de la stratégie (dépistage, diagnostic et traitement) à 18 mois et l'âge à la transplantation (indépendamment du fait d'être dépisté ou non par le test TREC).
- Le coût moyen pour les nouveau-nés transplantés avant 3 mois était de 207 099 € (n = 5 : les 2 enfants du groupe « dépistage » + les 3 enfants du groupe « témoins » (diagnostiqués tôt en raison d'antécédents familiaux) *versus* 196 743 € pour les enfants transplantés après 3 mois (mais avant 18 mois) (n = 13).
- Le coût moyen pour les 3 patients sous ADAGEN était de 157 760 €.
- Dans le groupe « témoins », 3/28 avaient un antécédent familial. Ils ont été diagnostiqués à la naissance et ont bénéficié d'une greffe avant 3 mois de vie. Mais la valorisation économique de ce résultat n'est pas présentée.

Rappel des postes de coûts considérés : l'estimation du coût du dépistage (de la séquence du dépistage au diagnostic) du DICS. Trois niveaux de coûts ont été définis : le coût du test (la biologie), le coût du diagnostic (coût du test + coût de la validation finale incluant visite et examen complémentaire) et

le coût de la stratégie de dépistage (coût du diagnostic + coût du traitement et de la prise en charge des complications liées à la maladie).

Le coût par test de quantification des TRECs était calculé en divisant le coût de la manipulation (trois plaques de 78 échantillons) par le nombre d'échantillons testés (3 x 78). Il est estimé à 4,21 € (si prix du réactif remisé) et 7,35 € (si prix du réactif du catalogue). Le projet DEPISTREC a bénéficié de 50 % de remise du fournisseur sur le prix du test TREC (réactif), soit un prix négocié à environ 4 €.

Le coût total du diagnostic (test, contrôle, 2<sup>d</sup> buvard, visite) variait en fonction de l'activité des laboratoires et du prix des consommables (réactifs) de 4,7 € par enfant (si remise maximum sur le réactif) à 8,15 € (si le réactif était au prix catalogue). Il était légèrement moindre à Nantes qu'à Lyon. Donc c'était le coût unitaire du test qui pesait majoritairement sur le coût du diagnostic par nouveau-né. Cependant, quand des tests à grande échelle sont réalisés, le coût unitaire du test diminue.

Le coût d'utilisation des automates pendant la manipulation (Puncher, thermocycleurs, Victor Enlite) a été calculé. Les automates ont la caractéristique commune d'être relativement onéreux et de nécessiter un temps de « run » relativement long (30 à 140 min).

Les coûts unitaires comprenaient :

- les coûts des ressources humaines (exprimés en coût par minute du personnel), allant de 0,42 (secrétariat) à 0,85 €/min (pédiatre). Les familles revenant pour un contrôle étaient prises en charge par une infirmière, une puéricultrice ou un pédiatre ;
- les coûts des tests de diagnostic prescrits lors de la visite de contrôle : 7,83 € pour une NFS (numération formule sanguine) et 156,6 € pour l'analyse des sous-populations lymphocytaires (en cytométrie de flux) ;
- les coûts fixes et les frais généraux du laboratoire estimés à 5,05 € par heure.

## En conclusion

En termes médico-économiques, l'étude DEPISTREC ne confirme pas les résultats de l'analyse de coûts réalisée dans l'étude de Clément *et al.* (85). Les résultats de l'analyse comparant les cas de DICS dépistés au groupe « témoins » ont montré que :

Le coût total moyen de la stratégie de dépistage par enfant dépisté était de 257 574 € alors qu'il n'était que de 172 664 € par enfant non dépisté (groupe « témoins ») [ou 204 697 € en excluant les 3 témoins DICS-ADA et 5 DICS décédés avant greffe]. Ainsi, le coût total moyen de la stratégie pour les patients dépistés semblait supérieur à celui des patients non dépistés.

Les résultats de DEPISTREC reflètent principalement les très faibles effectifs de patients, associés au **cumul de situations très spécifiques** (notamment le décès d'un des deux cas dépistés à la naissance après une double greffe, donc très coûteuse). Ils illustrent **l'incertitude** liée aux estimations de coûts **inhérentes à la rareté des pathologies considérées et à la singularité de chaque cas comme montré précédemment dans l'étude de Clément *et al.***

Les auteurs soulignent ici également l'importante variation de coût entre enfants qui pourrait expliquer qu'il est difficile d'estimer à ce jour le bénéfice économique lié au dépistage du DICS.

#### - 4.6.5. Conclusion concernant les coûts et l'efficacité

Il était attendu du projet DEPISTREC une confirmation à grande échelle des résultats de l'étude préliminaire réalisée en France qui avait montré, sur un petit échantillon, un coût moindre chez les enfants atteints de DICS greffés précocement *versus* ceux traités tardivement.

**L'étude DEPISTREC ne permet pas de confirmer les résultats de l'analyse de coûts de l'étude de Clément *et al.*** Les résultats de l'analyse comparant les cas de DICS dépistés au groupe « témoins » ont montré que le coût total moyen de la stratégie pour les patients dépistés apparaît être supérieur à celui des patients non dépistés. Ces résultats sont liés à la **faiblesse des effectifs de patients**, associée au cumul de situations très spécifiques. Ils illustrent l'incertitude liée aux résultats inhérente à la rareté des pathologies considérées et à la singularité de chaque cas.

Les auteurs de DEPISTREC rappellent **l'importante variation de coût entre enfants** qui pourrait expliquer qu'il est difficile d'estimer à ce jour le bénéfice économique lié au dépistage du DICS.

En conséquence, il importe de souligner qu'**aucune estimation (robuste, solide, fiable) du RDCR du dépistage du DICS *versus* l'absence de dépistage, n'est disponible à ce jour en France.**

La revue de la littérature internationale montre que **la coût-efficacité du dépistage néonatal du DICS est suggérée par plusieurs évaluations économiques**, dont celle réalisée par l'Université de Sheffield en vue d'évaluer la pertinence de l'inclusion du dépistage du DICS dans le programme de dépistage du NHS.

Cette évaluation suggère que **le dépistage néonatal du DICS est coût-efficace au seuil de 20 000 £/QALY**. Les analyses de sensibilité du modèle selon les principaux paramètres (coût du test TREC, incidence du DICS, part des cas de DICS détectés sur antécédent familial, taux de mortalité) confirment la robustesse des résultats de l'analyse de référence (coût-efficacité du dépistage au seuil de 20 000 £/QALY). **Toutefois, des incertitudes persistent en termes d'impact sur ce résultat de coût-efficacité du taux de faux positifs et de l'identification de cas de lymphopénies T non DICS.**

Les résultats issus du modèle de l'Université de Sheffield apparaissent transposables à la situation française. **On pourrait ainsi considérer que le RDCR du programme national de dépistage du DICS en France pourrait être comparable à celui estimé au Royaume-Uni.**

Enfin, il convient également, dans le contexte français, de rester prudent en raison des incertitudes existantes en termes d'impact sur ce résultat de coût-efficacité du taux de faux positifs et des conséquences de l'identification de cas de lymphopénies T non DICS.

#### Avis du GT

Globalement, le GT est d'accord avec ces conclusions.

Un expert considère que dans le cadre du DICS, le coût de ce dépistage devrait être mis en lien uniquement avec le nombre d'enfants qui bénéficieront réellement du dépistage par rapport à la prise en charge actuelle.

## 4.7. Enjeux organisationnels

Au vu de l'expérience dans les autres pays et de l'urgence d'initier la prise en charge des enfants atteints de DICS, le groupe de travail a ciblé comme objectif de permettre un diagnostic précoce pour greffer les enfants au plus tard à l'âge de **2 mois** afin de réduire le plus possible le risque d'infection (mauvais pronostic pour la greffe). Ainsi, il est impératif de poser le diagnostic le plus vite possible, à savoir au plus tard à l'âge d'un mois étant donné qu'il faut environ un mois pour réaliser la greffe une fois le diagnostic et l'indication de greffe posés. Toute l'organisation doit viser cet objectif.

Ce degré d'urgence de toute la séquence du dépistage à la greffe est une spécificité du dépistage du DICS, que l'on ne retrouve pas pour les six maladies dépistées actuellement.

Elle s'appuiera sur deux réseaux existants. Le réseau des CRDN avec un médecin référent DNN par centre et laboratoires associés, et le réseau du Centre national de référence du CEREDIH avec un centre coordonnateur (Necker Paris), 3 centres constitutifs et 19 centres de compétence avec un médecin référent DICS dans chaque CHU qui pourra être le référent du DNN pour le DICS.

Pour atteindre cet objectif, les délais attendus de réalisation de chacune des étapes du dépistage au diagnostic et à la greffe sont présentés ci-dessous et sont comparés aux délais observés dans DEPISTREC. Ces délais, qui ont été établis avec le GT, apparaissent réalisables au regard de l'organisation actuelle.

Tableau 37. Délai de rendu du résultat de dépistage, diagnostic et prise en charge médicale

Étape	DEPISTREC	Délai attendu (jours)
Prélèvement sang/talon	J 2-J 3	J 3
Acheminement du buvard	2 fois/semaine	Quotidien
Analyse 1 <sup>er</sup> TREC/PCR		J 6-J 9
Rendu du résultat	J 14	J 9 MAX
Rappel de parents si 2 <sup>d</sup> buvard nécessaire	J 18	J 10
Réalisation du 2 <sup>d</sup> buvard	J 26	J 10-J 15
- Rendu du résultat du 2 <sup>d</sup> buvard	J 35	J 15 MAX
Rendu du résultat du diagnostic (cytométrie)		J 30 MAX
Prise en charge médicale	J 24 (J 41 si 2 <sup>d</sup> buvard nécessaire)	à J 30 MAX
Délai pour trouver le greffon et préparation		1 mois
Greffe		J 60

**Prélèvement du sang** : le prélèvement doit se faire en même temps que pour les autres maladies incluses dans le programme et sur le même buvard. Dans le cadre du programme actuel, il ne serait pas nécessaire d'inclure un second buvard car il y a de la place pour une nouvelle goutte de sang.

**Acheminement du buvard** : dans l'étude DEPISTREC, il y avait un buvard dédié au recueil du prélèvement pour DICS qui n'était envoyé par les maternités au centre d'analyse que 2 fois par semaine. Si le prélèvement pour DICS se fait sur le même buvard que pour les autres pathologies et que son analyse est faite dans chaque CRDN, cela permettrait de gagner du temps (cf. *infra*). Les buvards devraient être acheminés pour analyse de façon quotidienne.

Deux scénarios sont envisagés pour l'analyse des TRECs par PCR.

Scénario 1 : d'après les responsables de DEPISTREC, le test est facile d'utilisation, et l'utilisation des machines pour la PCR n'a pas soulevé de difficultés majeures. Cependant des variations dans le pourcentage d'enfants à rappeler ont été constatées entre les deux centres d'analyse (Lyon et Nantes) utilisant pourtant la même technique de quantification des TRECs (cf. Tableau 38). Ceci confirme l'importance de s'assurer de l'encadrement de la phase pré-analytique (déjà soulignée lors de la phase de cadrage étant donné qu'il s'agit d'un test de biologie moléculaire quantitatif par PCR). Sur la base de cette expérience, les responsables de l'étude DEPISTREC ont préconisé de limiter le nombre de centres d'analyse à 4 ou 5 laboratoires avec une **démarche standardisée de validation de la technique** et avec une **variation minimale dans les lots de trousse** (testés avant utilisation) afin d'assurer une qualité similaire dans chacun des centres retenus (formation préalable, contrôle strict, utilisation de matériel dédié (puncheur, PCR)). D'après leurs préconisations, une restriction du nombre de centres permettrait d'optimiser l'investissement dans les équipements dédiés à l'analyse des TRECs, nécessitant pour être rentables un nombre important de prélèvements à analyser.

Tableau 38. Différence du taux de rappel entre les deux centres d'analyse DEPISTREC

	Total	NANTES	LYON
<b>Nombre d'échantillons</b>	72 411	49 145	23 266
<b>Pourcentage d'enfants à rappeler après le 2<sup>d</sup> test (retest)</b>	0,18 %	0,15 %	0,25 %
<b>Pour un nouveau buvard</b>	0,16 %	0,13 %	0,22 %
<b>Pour une consultation</b>	0,023 %	0,022 %	0,026 %
<b>Pourcentage d'enfants à rappeler après 2<sup>d</sup> buvard</b>	0,017 %	0,016 %	0,017 %
<b>Pourcentage total d'enfants à rappeler pour une visite</b>	0,04 %	0,039 %	0,043 %

Scénario 2 : il pourrait être envisagé de réaliser les analyses dans les laboratoires de biologie moléculaire des CRDN, distribués de façon homogène dans chaque région. Ce qui aurait comme avantage de s'appuyer sur l'organisation déjà en place pour les autres pathologies du DNN et permettrait ainsi de gagner du temps pour le rendu du résultat.

Il conviendrait toutefois **de s'assurer de la disponibilité d'un matériel dédié au DNN du DICS et d'une qualité similaire** (cf. *supra*) dans ces laboratoires. Ce scénario aura aussi pour avantage par rapport à l'option avec un nombre de centres restreint (5-6 centres) d'éviter la surcharge des laboratoires (quantité de buvards à analyser par laboratoire ou tâches de secrétariat pour la gestion des arrivées de buvards et les rendus de résultat) et un circuit parallèle source de complication.

**Les délais de rendu des résultats** observés dans DEPISTREC ont été trop longs, notamment le délai entre le rappel de parents pour un second buvard et le rendu des résultats (cf. Tableau 37). Les responsables de l'étude ont insisté sur l'importance de réduire ces délais en cas de généralisation du dépistage.

Ces délais sont susceptibles d'être raccourcis une fois que le dépistage sera systématisé, que les délais d'acheminement et de traitement de l'échantillon seront raccourcis. La technique de TRECs en elle-même ne pose pas de problèmes.

**En termes de modalités de rappel des enfants et d'impact sur la charge de travail des équipes spécialisées** : tout rappel des parents doit se faire dans le respect des règles déontologiques et nécessite un temps imparti. En fonction du nombre d'enfants à rappeler, soit pour un deuxième buvard,

soit pour une consultation chez le spécialiste, la charge de travail des équipes pourrait se voir impactée.

Les responsables de l'étude DEPISTREC ont recommandé d'utiliser un **seuil TREC final de 21 copies/ $\mu$ L**. Pour rappel (Figure 1 et Tableau 38), ce seuil conduirait à un taux de rappel après le 2<sup>d</sup> test (ou retest) de l'ordre de 0,18 % globalement (0,16 % pour un second buvard et 0,023 % pour une consultation spécialisée d'emblée). Après le second buvard, 0,017 % des enfants devront consulter. Au total, le taux de rappel pour une consultation chez le spécialiste serait ainsi de 0,04 % (soit après un retest positif soit après un résultat positif du second buvard). Ce taux de rappel en consultation correspondrait, par extrapolation à la population française des nouveau-nés annuelle, à environ 300 enfants à convoquer pour une visite chez le spécialiste par an. Ce taux est comparable à celui observé dans la littérature internationale pour le DICS et est de l'ordre des taux de rappel pour les autres maladies dépistées en France par le DNN actuel.

S'il est de la responsabilité du pédiatre (immunologiste du CEREDIH) en CHU de reprendre contact avec la famille pour l'informer de l'anomalie constatée au test, c'est le taux de rappel après le 2<sup>d</sup> test (ou retest)<sup>6</sup> qu'il faut considérer, à savoir 0,18 % (cf. *supra* et Tableau 11). Ceci conduirait à multiplier par 4,5 le nombre d'enfants à rappeler (1 300 à 1 350 enfants par an sur l'ensemble du territoire). Il faut s'assurer que cela soit réalisable en pratique pour ces pédiatres et leurs équipes. Cette information devra être prise en compte dans l'impact organisationnel si le dépistage du DICS devenait systématique.

Dans l'étude DEPISTREC, les sages-femmes recontactaient les parents si un nouveau buvard était nécessaire. De même, pour le dépistage des autres maladies, c'est la maternité qui recontactait les parents en cas de besoin d'un second buvard. Il pourrait en être de même pour le dépistage du DICS.

Toutefois, si le DICS est introduit au programme du DNN, il faudra former le personnel des maternités concernant ces pathologies spécifiques (comme pour les autres dépistages) et cela représente du temps et des remises à niveau régulières. Ces formations sont très importantes pour bien informer les parents et éviter les enfants perdus de vue, ce qui entraînerait des conséquences néfastes tant pour les enfants individuellement que pour le programme dans son ensemble.

**En termes de prise en charge des enfants prématurés** : l'étude DEPISTREC a confirmé que les enfants nés prématurément avaient des valeurs de TRECs plus basses que les nouveau-nés nés à terme. Néanmoins, les auteurs considèrent que le taux de rappel (après le retest) dans cette population bien que plus élevé que dans la population générale (1,36 % au lieu de 0,23 %) ne nécessite pas de modification de l'algorithme (pas de nécessité de diminuer les valeurs seuils de TRECs), car le plus souvent les TRECs se normalisent sur un second buvard et certains prématurés ont des valeurs parfaitement normales et identiques à celles des enfants nés à terme. L'analyse de la littérature montre que chaque centre ou pays possède sa propre procédure concernant le moment où il faut reprélever ces enfants prématurés ; au cours de l'étude DEPISTREC, le délai entre le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>d</sup> buvard était variable, mais les auteurs recommandent de renouveler le test de Guthrie (2<sup>d</sup> buvard) après avoir atteint l'âge gestationnel corrigé de 37 semaines d'aménorrhée (SA) ou avant la sortie de l'unité de néonatalogie.

La définition de valeurs seuils dédiées aux enfants prématurés pour le dépistage de DICS ne semblerait pas nécessaire. Toutefois, le second buvard des enfants nés prématurés devra être prévu après

---

6 que ce soit un rappel pour une consultation d'emblée ou pour un nouveau buvard



qu'ils auront atteint l'âge gestationnel corrigé de 37 semaines d'aménorrhée (SA) ou avant la sortie de l'unité de néonatalogie.

**En termes de dépistage des formes non ciblées :**

- la fréquence des lymphopénies non DICS étant certainement nettement plus élevée que celle des cas de DICS, le dépistage du DICS va conduire à augmenter le nombre de cas de lymphopénies T à explorer et prendre en charge dès la naissance dans des délais très contraints. Ceci risque d'augmenter significativement la pression sur les centres de compétence ;
- parmi ces lymphopénies non DICS certaines nécessiteront une prise en charge immédiate. La prise en charge de ces patients anticipant celle qui surviendrait ultérieurement lorsque les premiers symptômes apparaissent (pour ceux qui survivent), ces enfants bénéficieront donc du dépistage. Pour d'autres, ce ne sera pas le cas ; pour rappel, et si l'estimation des cas attendus d'après l'étude DEPISTREC venait à se confirmer, l'inclusion du DICS dans le programme de dépistage néonatal identifierait environ 25 cas de DICS par an et environ 193 cas de LT non DICS ;
- le dépistage aura donc de fait des conséquences, en termes de prise en charge thérapeutique et en termes de moyens humains et de ressources.

**Tableau 39. Nombre de cas attendus en France par an**

Type de lymphopénies T ciblées	Pour 750 000 naissances	
DICS typique, à partir de DEPISTREC	12	Dans la cible du DNN = 25
DIC atténué et variant, à partir de DEPISTREC	12	
Syndrome d'Omenn, à partir du registre	1	
Autres lymphopénies T non DICS qui ne sont pas dans la cible du dépistage mais qui seront repérées	193*	En dehors de la cible = 193 en excluant les prématurés

\* en excluant les prématurés, donc en considérant les syndromes de causes génétiques : 7, les lymphopénies secondaires : 15 et les idiopathies : 27, au total 49 (750 000 \* 49/190 517 = 193)

#### 4.7.1. Conclusion sur les enjeux organisationnels

Si ce dépistage est mis en place, il conviendra au préalable de **s'assurer que les résultats peuvent être obtenus rapidement** et que tout pourra être mis en œuvre pour que l'enfant dépisté à la naissance bénéficie d'une **prise en charge la plus précoce possible** (isolement, traitement prophylactique, etc.) et puisse être greffé dans les **deux mois** après la naissance.

Ce degré d'urgence de toute la séquence du dépistage à la greffe est une spécificité du dépistage du DICS, que l'on ne retrouve pas pour les six maladies dépistées actuellement.

Pour atteindre cet objectif :

- le prélèvement doit se faire en même temps que pour les autres maladies incluses dans le programme sur le même buvard ;
- l'acheminement des buvards doit être fait de façon quotidienne ;
- le rendu du résultat devrait intervenir dans un délai maximum de 10 j, pour ce faire, la HAS propose que **la réalisation des analyses soit faite dans les laboratoires de biologie moléculaire des CRDN**, distribués de façon homogène dans chaque région. Ce scénario aura comme avantage, si le recueil du sang est réalisé sur le même buvard que pour les autres maladies du programme, de réaliser le punch dans le laboratoire en charge du DNN, pour ne transférer au responsable de la PCR (au sein du même laboratoire) que la plaque à analyser. Il conviendra toutefois de s'assurer de la disponibilité d'un matériel dédié au DNN du DICS dans ces laboratoires et de la qualité homogène sur l'ensemble du territoire ;
- un second buvard doit être prévu pour les enfants nés prématurés après avoir atteint l'âge gestationnel corrigé de 37 semaines d'aménorrhée (SA) ou avant la sortie de l'unité de néonatalogie ;
- **le diagnostic doit être posé avant l'âge d'un mois.**

Ce dépistage va entraîner une augmentation de l'activité qui nécessitera des moyens humains et financiers suffisants à différents niveaux :

- des laboratoires (nouvelle technique, temps en ETP à prévoir, formation des techniciens, achat des machines dédiées) ;
- des maternités (nouvelle information à donner aux familles, rappel des parents si besoin d'un second buvard) ;
- des services d'immuno-pédiatrie (rappel des parents pour consultation, gestion du diagnostic, augmentation du nombre de lymphopénies T diagnostiquées à prendre en charge).

Toutefois, la prise en charge de ces patients anticipe celle qui surviendrait ultérieurement lorsque les premiers symptômes apparaissent (pour ceux qui survivent). **Cette prise en charge précoce devrait être bénéfique (mesures prophylactiques rapides, greffe dans de meilleures conditions).**

#### Avis du GT

**Globalement, le GT est d'accord avec ces conclusions.**

Certains cliniciens considèrent que l'objectif de la greffe à deux mois est trop contraignant et auraient préféré fixer comme objectif « d'initier » la greffe dans les deux mois, au lieu de la « réaliser » dans les deux mois.

La HAS a préféré suivre l'indication la plus exigeante (deux mois), qui reste un objectif. L'évaluation jalonnée permettra d'analyser l'efficacité globale du processus « en conditions réelles ». Une greffe tardive remettra en cause le dépistage du DICS.

## 4.8. Enjeux éthiques

La HAS doit tenir compte des dimensions médicales, économiques, organisationnelles ainsi que des enjeux éthiques associés à l'intervention évaluée dans le cadre de l'élaboration de ses recommandations.

En Europe, les attentes à l'égard du dépistage du DICS proviennent d'abord des associations de patients, des professionnels de santé spécialisés sur ces pathologies et des industriels (fabricants de tests), tandis qu'elles se diffusent progressivement au niveau du grand public.

En France, l'intérêt pour le dépistage néonatal du DICS est porté par les professionnels spécialistes et les associations de patients de maladies rares. La France est en effet un des pays leaders dans la recherche et la prise en charge des maladies rares, et particulièrement du DICS. Les plans nationaux maladies rares successifs depuis 2005 sont une initiative pionnière en Europe et la plate-forme « Maladies rares » de l'hôpital Broussais<sup>7</sup> est un modèle dans le domaine. La France compte parmi les pays de l'Union européenne (UE) où les maladies rares sont considérées comme une priorité par une majorité particulièrement importante des citoyens.

Le dépistage du DICS a commencé à se déployer timidement en Europe depuis 2017. Des voix s'élèvent donc pour s'étonner du retard potentiel que prendrait la France en ne mettant pas en place ce dépistage, dont celle du Comité consultatif national d'éthique dans son avis 129 de 2018 (139).

Historiquement dans la littérature, la discussion éthique sur le dépistage néonatal s'est d'abord fondée sur la perspective du bénéfice des enjeux du dépistage pour le nouveau-né. La question de savoir s'il était légitime ou non de procéder à un nouveau test était systématiquement évaluée sous l'angle du bénéfice pour l'enfant sans que d'autres enjeux ne soient réellement pris en compte dans l'argumentation, tel le bénéfice pour le couple parental dans une perspective de choix reproductif ultérieur, ou pour la société dans une perspective d'arbitrage et de rationalisation des ressources allouées à la santé et de progrès des connaissances.

Pour rappel, lors de précédentes évaluations pour d'autres pathologies, la HAS avait établi que :

- le DNN doit viser en premier lieu l'intérêt du nouveau-né ; l'intérêt des familles, celui des professionnels de santé et celui de la société sont dans l'ensemble d'une importance secondaire ;
- les bénéfices du dépistage sont d'abord liés à la santé. Ils doivent être substantiels et clairement établis par une réduction de la morbi-mortalité. Les bénéfices peuvent également être « indirects » (par exemple en évitant l'errance diagnostique).

Dans le cadre de la présente évaluation, il était prévu dans la feuille de route d'évaluer les aspects éthiques sur (4) :

- les conséquences pour l'enfant et sa famille de l'existence de faux négatifs et/ou de faux positifs lors du test de dépistage par quantification des TRECs ;
- les conséquences de la détection des formes de lymphopénies T non DICS ;

tout en s'assurant du respect des règles déontologiques en définissant les modalités pratiques du dépistage, notamment en termes de consentement des parents, de conservation des échantillons, de maintenance de la base de données, de respect de l'anonymat et du rendu des résultats.

La méthodologie adoptée s'inscrit dans une démarche descriptive et non prescriptive. Elle doit participer à éclairer le service rendu à la collectivité que représente la mise en place du dépistage du DICS. Il s'agit d'exposer les enjeux que soulève ce dépistage pour les groupes d'acteurs susceptibles d'être

<sup>7</sup> Elle regroupe des associations de malades et des structures comme Orphanet et Maladies Rares Info Service.

affectés par ce dépistage comme le traduit la littérature disponible. L'objectif est d'identifier les conflits éventuels entre ces différents enjeux et entre ces différents groupes d'acteurs autour des quatre principes éthiques retenus dans le cadre de référence proposé par Beauchamp et Childress (140) qui sont donc : la bienfaisance, la non-malfaisance, l'autonomie et la justice.

#### 4.8.1. Les enjeux du dépistage du DICS pour l'enfant dépisté

##### **L'amélioration de la prise en charge du DICS**

Il est admis que l'extension du dépistage néonatal par TREC vise l'amélioration de la prise en charge des enfants qui présentent une lymphopénie. Le dépistage néonatal permet en effet de réduire la période d'errance diagnostique et de rendre possible l'établissement précoce d'un diagnostic. Grâce à ce diagnostic précoce, il est possible d'initier plus rapidement l'isolement, la prise en charge prophylactique de l'enfant et ainsi le protéger des infections qui seraient autrement sources de mauvais pronostic pour la greffe qui sera réalisée au plus vite pour améliorer la survie.

L'extension du dépistage peut donc être justifiée sur le fondement du principe de bienfaisance dans la mesure où il permet de diminuer la mortalité et la morbidité des enfants chez qui une lymphopénie est diagnostiquée.

##### **Les conséquences psychologiques de la détection précoce**

Malgré l'impact du diagnostic précoce d'une lymphopénie sur la mortalité et la morbidité, les conséquences psychologiques de ce diagnostic doivent toutefois être considérées.

Le résultat du test peut générer une forte anxiété au sein de la famille et cette anxiété est renforcée par la difficulté de comprendre et d'interpréter le résultat qui lui est donné. Les lymphopénies sont des pathologies complexes, encore relativement mal connues, et peuvent donner lieu à diverses manifestations cliniques. Dans le pire des cas, on assiste à des modifications de la relation parents-enfant à la suite de l'annonce de la maladie. Celles-ci peuvent aller jusqu'à un rejet de l'enfant. Ce rejet peut être motivé inconsciemment par la volonté de se protéger des émotions trop fortes engendrées par la maladie de l'enfant. À l'inverse, on assiste parfois à une surprotection de l'enfant par ses parents, ce qui est également susceptible d'avoir des effets délétères sur son développement.

##### **Les risques pour l'enfant et sa famille de l'existence de faux positifs lors du test de dépistage par quantification des TRECs**

Les tests de dépistage néonatal du DICS par la technique de TRECs ont une marge d'erreur générant des résultats faux positifs. Ainsi, le rappel d'une famille pour confirmation du résultat du test est une source d'angoisse qui peut avoir un retentissement sur la qualité de vie des nourrissons/enfants et leur entourage (modification de la relation parents-enfant ou syndrome de l'enfant vulnérable, par exemple), voire de surconsommation des soins.

Dans le cadre de l'étude DEPISTREC, de nombreux faux positifs ont été signalés en début d'étude. Toutefois, l'impact sur les parents n'a pas été évalué. Mais la modification des seuils a permis de réduire ce nombre de 0,18 % à 0,04 %. Si le programme de dépistage est mis en place, il sera nécessaire de bien ajuster le seuil de copies TREC pour trouver le bon compromis entre la détection de cas et l'excès de faux positifs.

Aucune mention n'est faite dans l'analyse de la littérature sur les conséquences de faux négatifs.

## Détection des lymphopénies T non DICS

L'arrivée de la technique de TRECs qui permet la détection de plusieurs lymphopénies T, dont les DICS, génère des interrogations sur le périmètre des maladies qui seront dépistées. Ainsi, cette technique ne dépistera pas que le DICS, mais aussi d'autres lymphopénies T qui ont été présentées dans cette évaluation. Ces maladies sont hétérogènes, plus nombreuses que le DICS, et parfois tout aussi graves. Cependant, à ce jour, on ne dispose pas de suffisamment de données dans la littérature sur le bénéfice de leur dépistage à la naissance. D'une part, leur histoire naturelle est insuffisamment décrite et, d'autre part, l'impact du programme de dépistage de DICS sur les lymphopénies T n'est pas évalué.

Pour certaines lymphopénies T, aucune intervention précoce n'est disponible pour en modifier l'évolution. Or, le dépistage néonatal ne cible que des maladies bénéficiant d'une prise en charge susceptible de réduire la morbi-mortalité. En effet, pour l'enfant et sa famille est-il souhaitable de connaître dès la naissance un pronostic sur lequel aucune intervention ne changera l'évolution ?

**En dehors du DICS**, certains des enfants pour lesquels le DNN par test TREC détecterait une lymphopénie T non DICS bénéficieront également d'une prise en charge médicale, notamment par greffe de CSH, si nécessaire. Ainsi, ces situations cliniques non ciblées par le DNN pourraient être considérées en quelque sorte comme des « effets collatéraux, *a priori* positifs » du dépistage du DICS. Leur prise en compte (de façon descriptive) lors de l'évaluation du dépistage ciblé du DICS pourrait être justifiée tant d'un point de vue médical qu'économique, ce qui n'a pas été fait lors de l'étude DEPISTREC.

D'après l'expérience de DEPISTREC et de l'analyse de la littérature, le dépistage du DICS conduira à détecter des enfants avec des lymphopénies T transitoires et à alarmer les familles à tort. Les conséquences pour les familles devraient être anticipées. Aussi, les prématurés devront être suivis jusqu'au moment correspondant aux 37 semaines d'aménorrhée pour bien vérifier si les valeurs de LT se normalisent ou si, au contraire, il faut faire des examens complémentaires pour confirmer le diagnostic pressenti de lymphopénies T DICS ou non DICS.

## Aspects psychologiques du dépistage des maladies à la naissance

Des études signalent que la majorité des parents dont les enfants ont été dépistés sont en faveur du DNN (141, 142). Cette attitude positive est liée à de nombreux facteurs médicaux (e.g. traitement efficace) et psychologiques (réduction de l'anxiété liée à l'errance diagnostique) que les parents considèrent comme étant avantageux pour eux-mêmes et pour leurs enfants. Est évoqué comme avantage médical le fait qu'un diagnostic précoce pourra conduire à un traitement efficace ou à une réduction de la gravité de la maladie (143). Est considérée comme avantage psychologique une réduction de l'anxiété des parents liée à un retard de diagnostic ou à un diagnostic erroné. Par ailleurs, les parents considèrent généralement qu'ils ont le droit d'être informés aussitôt que possible de la maladie de leur enfant. Les impacts psychologiques chez les parents induits par un diagnostic positif d'une maladie génétique chez leur enfant posé dans le cadre d'un DNN sont considérables. Toutefois, ils sont également importants dans le cas d'enfants diagnostiqués sur la base de symptômes cliniques.

Outre le choc psychologique initial, un diagnostic ambigu risque d'entraîner la médicalisation d'enfants qui n'ont en réalité pas de problème de santé. Une étude sociologique conduite dans une clinique de génétique aux États-Unis a décrit que nombre de nouveau-nés ayant reçu un diagnostic ambigu vivent une trajectoire médicale spécifique caractérisée par un état liminal prolongé entre bonne santé et maladie (144). Cette étude indique que les parents reçoivent une série de messages contradictoires, et ce, dès le premier contact avec le programme de dépistage. Le taux de faux positifs (FP) du DNN

dépend de la maladie recherchée et du seuil de positivité en fonction de la méthode de dépistage utilisée. L'impact psychologique lié aux FP est donc susceptible de dépendre de ces éléments ainsi que de la gravité et du pronostic de la maladie dépistée (143, 145, 146). Un résultat FP entraîne une élévation du niveau de stress ou de dépression chez les parents.

La littérature indique que les parents ignorent souvent ce pour quoi les nouveau-nés sont dépistés (147-150). Le niveau de connaissance des parents semble lié au niveau socio-économique du foyer (151).

Une meilleure information (idéalement pendant la grossesse) et l'établissement d'une procédure d'annonce du diagnostic après dépistage néonatal positif devraient permettre de diminuer l'anxiété des parents ayant reçu un résultat FP et réduiraient la détresse émotionnelle des parents de nourrissons présentant des résultats de DNN positifs (143, 152).

Aux Pays-Bas, l'étude pilote SONNET (117) a exploré des aspects sociétaux et psychosociaux en prenant en compte l'avis des parents de nouveau-nés en bonne santé et des parents qui ont reçu un résultat de dépistage du DICS anormal. Les parents de 23 nouveau-nés référés pour un résultat de TREC anormal ont été contactés pour une entrevue, dont 17/23 ont accepté de participer. Les parents de huit nouveau-nés se souviennent d'avoir reçu des informations sur le dépistage néonatal du DICS avant d'avoir accepté de participer à l'étude. Neuf parents ne se souvenaient pas avoir reçu d'informations. Aux Pays-Bas, c'est le médecin généraliste qui appelle les parents pour les adresser à un centre de compétence. Les parents de douze nouveau-nés ont mal vécu cette expérience, en raison d'informations insuffisantes ou incorrectes via le médecin généraliste. De plus, les parents ont mal vécu le contact téléphonique et ils auraient préféré un échange personnel, voire être contactés par un immunologiste pédiatrique directement afin qu'ils puissent recevoir des informations claires dès le départ avec la possibilité de poser des questions. Les parents ont signalé que leur sentiment d'angoisse face à la fragilité de leur nourrisson, lors de la visite à l'hôpital, n'a cependant pas changé leur confiance vis-à-vis du programme de dépistage néonatal. Malgré le désagrément, le fait d'avoir obtenu les résultats dans la journée a été un point positif. **La plupart des parents jugent important de pouvoir dépister le DICS à la naissance et le plus vite possible. Ils sont d'accord avec l'inclusion de cette pathologie dans le programme de dépistage néonatal.** Cependant, une réduction du nombre de faux positifs serait souhaitable.

### Consentement

La notion de consentement est transversale à la plupart des enjeux éthiques soulevés par le dépistage. Le consentement au dépistage, condition nécessaire au respect des exigences éthiques, n'est pas toujours suffisant pour garantir que l'information concernant l'objectif du dépistage lui-même et toutes ses conséquences potentielles ait été comprise. La question du consentement est encore plus délicate dans la mesure où le dépistage concerne un nouveau-né qui n'est pas en mesure d'exprimer sa volonté. Le dépistage repose entièrement sur la délégation du consentement aux parents alors qu'il peut avoir une influence sur la vie de l'enfant au-delà de l'âge à partir duquel il pourrait donner son consentement (utilisation future de données personnelles de santé, information ayant un impact sur ses propres projets parentaux, révélation d'une maladie se déclarant uniquement à l'âge adulte, etc.).

Il faut rappeler qu'en laissant les parents libres de consentir au dépistage de leur enfant, il existe une probabilité que ces derniers s'y opposent. Il est par conséquent primordial que les informations qui sont fournies aux parents permettent de garantir qu'en cas de refus, la décision des parents soit bien une décision éclairée, c'est-à-dire que les conséquences de leur refus sont pleinement comprises et acceptées.



## 4.8.2. Les enjeux du dépistage pour l'entourage familial

### L'impact de la mise en place du dépistage du DICS pour la famille

Le dépistage néonatal du DICS permettrait de réduire la période d'errance diagnostique, ce qui peut avoir un impact positif pour l'entourage de l'enfant (réduction de la période d'inquiétude et de la souffrance des parents). Grâce au diagnostic précoce, on peut supposer que la famille sera soulagée du fait d'initier plus rapidement la prise en charge médicale de l'enfant, en réduisant les complications et le nombre et la durée de séjours à l'hôpital.

### Les conséquences du diagnostic d'une anomalie génétique pour l'entourage familial

En cas de diagnostic d'une anomalie génétique pouvant être responsable d'une maladie grave, justifiant de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins, un dispositif d'information de la parentèle est prévu dans l'art. 1131-1 du Code de la santé publique<sup>8</sup>. Ainsi, la personne est tenue d'informer les membres de sa famille potentiellement concernés dès lors que des mesures de prévention ou de soins peuvent leur être proposées. La personne ou, le cas échéant, son représentant légal communique aux personnes contactées les coordonnées du médecin prescripteur. Si la personne ne souhaite pas informer elle-même les membres de sa famille potentiellement concernés, elle peut demander par un document écrit au médecin prescripteur, qui atteste de cette demande, de procéder à cette information. Elle lui communique à cette fin les coordonnées des intéressés dont elle dispose. Le médecin porte alors à la connaissance de ces derniers l'existence d'une information médicale à caractère familial susceptible de les concerner et les invite à se rendre à une consultation chez un médecin qualifié en génétique sans dévoiler à ces personnes le nom de la personne ayant fait l'objet de l'examen, ni l'anomalie génétique, ni les risques qui lui sont associés.

### Divulgarion des résultats

Les modalités de communication des résultats aux parents sont prévues par l'arrêté du 22 février 2018<sup>9</sup> relatif à l'organisation du programme national de dépistage néonatal recourant à des examens de biologie médicale. En cas de résultat anormal, la communication des résultats aux parents s'appuie autant que possible sur le médecin traitant. Pour les mères ayant accouché en maternité, les résultats du DNN sont insérés dans leur dossier médical. Les résultats des examens de biologie médicale sous format papier peuvent être postés à l'adresse des parents de l'enfant. Les résultats des examens de biologie médicale peuvent être remis en mains propres aux parents ou à un tiers mandaté par ces derniers. Il est rappelé qu'il n'est pas possible de remettre des résultats des examens de biologie médicale à toute autre personne que le patient ou son représentant légal et le médecin ou la sage-femme qui ont réalisé ou fait réaliser le prélèvement.

La détection d'une maladie génétique chez un enfant permet d'identifier les risques d'anomalies génétiques auxquels sont soumis les membres de son entourage familial alors qu'ils n'ont pas été dépistés. Dans le cadre des dépistages néonataux, l'information est divulguée aux parents (le père et la mère) et peut dans certains cas remettre en cause l'unité familiale (en termes de filiation notamment).

Le diagnostic d'un premier enfant atteint de DICS aura un impact important sur la famille, mais cela va au-delà de la mise en place du dépistage. Si le dépistage n'est pas mis en place au niveau populationnel, les futurs frères et sœurs du cas index se verront proposer le dépistage dès la naissance.

<sup>8</sup> [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000024325244/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000024325244/)

<sup>9</sup> <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000036650121/>

## Conséquences sur les projets parentaux

Le diagnostic d'une maladie génétique chez un de leurs enfants offre la possibilité aux parents de revoir leur projet reproductif ultérieur, s'ils le souhaitent. Ceci n'est pas inhérent au dépistage du DICS, mais à toutes les maladies génétiques.

Le diagnostic d'une anomalie génétique chez un de leurs enfants conduit les parents à prendre conscience du risque d'anomalie génétique auquel ils sont exposés et auxquels seraient exposés leurs futurs enfants. Cette prise de conscience peut les conduire à modifier leurs projets parentaux (adoption, don d'ovules ou de sperme, ou mise en place de démarches de DPN ou DPI), à envisager un diagnostic prénatal ultérieur, ou à renoncer à avoir d'autres enfants.

Le fait que le dépistage néonatal du DICS favorise le diagnostic d'anomalies génétiques chez d'autres membres de la famille et permette ainsi leur prise en charge médicale peut être considéré comme une conséquence positive de l'extension du dépistage (bienfaisance indirecte).

### 4.8.3. Les enjeux du dépistage pour la collectivité

#### Ressources collectives allouées pour la mise en œuvre du dépistage

Globalement, au niveau international, le coût de l'extension du dépistage néonatal au DICS par test TREC était jugé acceptable par chaque pays qui l'a étudié. Néanmoins, dans la mesure où il n'existe pas de valeur seuil coût/efficacité de référence en France, il est difficile de juger si le dépistage est efficient ou non. Il aurait fallu comparer le ratio coût/efficacité qui est associé à ce dépistage avec les ratios coût/efficacité associés à d'autres dépistages actuellement mis en œuvre en France, cependant cet exercice n'a pas été possible par manque de données.

Il convient de rappeler que le dépistage de ces pathologies induit indirectement certains coûts en termes de prise en charge des patients chez lesquels elles ont été diagnostiquées (l'éducation des parents, le suivi des dépistages positifs jusqu'à un diagnostic définitif, le traitement des enfants atteints par la pathologie) et en termes d'évaluation *a posteriori* du dépistage (collecte des données, structure d'évaluation). Ces coûts devraient être pris en compte dans le calcul du ratio coût/efficacité.

Le rajout de cette pathologie dans le programme du dépistage aura un impact budgétaire qu'il faudra prendre en compte au même titre que l'impact organisationnel.

L'impact budgétaire doit être soutenable et ne pas remettre en cause en particulier le programme de DNN existant et son évolution. Toutefois, dans un cadre budgétaire contraint, cet impact ne pourra être sans conséquence et imposera des arbitrages et des choix budgétaires qui relèvent de choix de société.

#### Les avancées possibles de la recherche scientifique grâce au recueil des données disponibles dans le cadre du dépistage

L'inclusion du DICS dans le programme du DNN favoriserait le suivi des patients et l'amélioration des connaissances sur l'histoire naturelle et l'épidémiologie de la maladie. Le registre en charge de répertorier les enfants atteints de ces pathologies pourrait accroître l'observation, le suivi et évaluer l'amélioration de la qualité de vie des enfants dépistés à la naissance.

De même, la conservation des échantillons (buvards) peut constituer une source d'information très riche pour mener des études scientifiques sur les caractéristiques génétiques de la population et sur la prévalence de nombreuses lymphopénies T chez les nouveau-nés.

La valeur de cette retombée du dépistage du DICS doit être appréhendée dans la perspective d'une « éthique intergénérationnelle » où l'on considère l'impact d'une décision sur les générations futures.

Néanmoins, les bénéfices attendus de la génération de nouvelles données ne se matérialiseront que si un budget pérenne et suffisant est alloué dans cette perspective.

## Les problèmes posés par la conservation des échantillons et leur utilisation *a posteriori* dans le cadre de recherches cliniques

Comme prévu par l'arrêté du 22 février 2018<sup>10</sup> relatif à l'organisation du programme national de dépistage néonatal recourant à des examens de biologie médicale, les prélèvements sont conservés au moins un an, si possible à 4 °C et sous atmosphère dessiccante. Le laboratoire de biologie médicale conserve la traçabilité des examens de biologie médicale pendant au moins 18 mois. L'archivage du résultat doit être conservé pendant 20 ans. Les CRDN devront reprendre les archives des associations régionales.

Les échantillons biologiques recueillis dans le cadre du dépistage néonatal représentent une ressource unique en recherche biomédicale de populations, et à des fins de biosurveillance. La loi de bioéthique de 2004 (153) autorise à les utiliser à des fins différentes de celles initialement prévues lors du prélèvement mais impose que l'information et la protection des personnes soient respectées au moment où ces prélèvements sont réutilisés à des fins de recherche. La valeur du consentement *a priori* des parents pour l'utilisation de données génétiques dans le futur peut être remise en question par les enfants devenus adultes lorsque ces recherches scientifiques sont menées.

Les enjeux du dépistage du DICS par le test TREC pour l'enfant, ses parents et son entourage familial, ainsi que pour la société sont multiples. Les quatre principes retenus dans le cadre de cette analyse (bienfaisance, non-malfaisance, autonomie et justice) sont plus ou moins respectés. On distingue cependant trois principaux conflits de valeur.

(i) En premier lieu, on observe un conflit potentiel entre l'impact positif du dépistage sur l'amélioration de la prise en charge des enfants chez qui un DICS (ou une autre lymphopénie T profonde bénéficiant d'une greffe précoce) sera diagnostiqué et les conséquences délétères de la détection de faux positifs ou de la détection de lymphopénies transitoires. L'arbitrage à effectuer varie donc selon :

- la valeur accordée à la diminution de la mortalité et de la morbidité grâce au diagnostic précoce de la maladie ;
- la valeur accordée à la dégradation de la qualité de vie des enfants et de leurs parents en cas de résultat faux positif et en cas de détection de lymphopénies transitoires.

(ii) La deuxième question qui se pose est celle de savoir s'il est légitime de prendre en compte, dans la décision de mise en place de ce dépistage, l'impact qu'il aurait sur d'autres individus que l'enfant ciblé par le dépistage, tels que ses parents, sa famille ou la collectivité tout entière. La référence au principe de bienfaisance indirecte peut en effet être contestée dans la mesure où il s'accompagne d'un risque d'instrumentalisation de l'enfant à qui l'on imposerait une intervention de santé dans un intérêt autre que le sien propre.

En définitive, il semble légitime de faire référence au principe de bienfaisance indirecte à condition qu'il ait été démontré que l'intervention de santé n'a pas de conséquence sur l'enfant en termes de malfaisance ou de perte d'autonomie, ou bien lorsqu'il est démontré que le bénéfice pour l'enfant en

---

<sup>10</sup> <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000036650121/>

termes de bienfaisance directe est supérieur au risque de malfaisance, ce qui rejoint le premier point de la discussion.

Dans l'hypothèse où cet arbitrage serait tranché en faveur de la valeur accordée à la diminution de la mortalité et de la morbidité grâce au diagnostic précoce, il serait donc légitime, d'un point de vue éthique, de prendre en compte l'impact du dépistage en termes de bienfaisance indirecte, soit la détection d'anomalies génétiques dans l'entourage familial et les avancées de la recherche scientifique grâce au recueil des données disponibles dans le cadre du dépistage. Ces éléments constitueraient alors des arguments supplémentaires en faveur de la mise en place du dépistage.

L'argument selon lequel le dépistage favoriserait la production de nouvelles connaissances serait renforcé par la possibilité de conserver et d'utiliser les échantillons à des fins de recherche scientifique sur le DICS et les lymphopénies T non DICS. Cette opportunité nous conduit cependant à nous interroger sur les enjeux éthiques suscités par la conservation de ces échantillons et leur utilisation à d'autres fins que le dépistage. Celle-ci met en concurrence le principe de bienfaisance indirecte (possibilité de découvrir de nouveaux traitements grâce à ces recherches) et le principe d'autonomie (compte tenu des difficultés pratiques posées par le recueil du consentement au moment où les échantillons sont réutilisés à des fins de recherche). La réponse à cette question varie également en fonction de la valeur accordée à l'une et l'autre de ces conséquences.

#### 4.8.4. Conclusions sur les aspects éthiques

Plusieurs enjeux ont été soulevés pour les groupes d'acteurs susceptibles d'être affectés par ce dépistage, comme le traduit la littérature disponible : les enfants dépistés, l'entourage familial, la collectivité.

- Le dépistage du DICS à la naissance permettra de **diminuer l'errance diagnostique** des enfants atteints et de **poser un diagnostic rapidement**, ce qui devrait permettre d'augmenter les chances de l'enfant d'être pris en charge rapidement et d'être greffé dans des bonnes conditions (sans infection) avec **un impact positif sur la survie à long terme**.
- Le dépistage du DICS amène à la découverte de maladies non ciblées (les lymphopénies non DICS). Les enfants atteints de ces maladies bénéficieront du dépistage et donc du diagnostic précoce, avec une prise en charge thérapeutique précoce adaptée (dans la mesure du possible). Cependant, ces maladies ne bénéficient pas encore, toutes, d'une thérapie adaptée. Ainsi, il est difficile d'évaluer le bénéfice de leur dépistage.
- **Le dépistage du DICS entraînera des faux positifs (0,02 à 0,04 %), ce qui aura un impact certainement négatif au moins temporaire (jusqu'à la confirmation diagnostique) pour la famille et pour l'enfant lui-même.**
- Il est à souligner qu'il y aura plus de cas faux positifs et de cas de lymphopénies T transitoires que de cas de DICS avérés.
- Très peu de données sont disponibles sur l'acceptabilité des parents, mais elles semblent confirmer que malgré l'angoisse ressentie pendant l'attente des résultats, le fait qu'ils soient rendus dans la journée est un facteur positif important.
- S'agissant de maladies très rares, sans une vraie stratégie de dépistage, elles ne seront jamais suffisamment connues des professionnels non spécialistes pour une prise en charge optimale. Leur dépistage pourrait permettre d'accroître la connaissance et de favoriser le recueil des cas, à condition que des moyens soient alloués. De plus, la production de nouvelles connaissances serait renforcée par la possibilité de conserver et d'utiliser les échantillons à des fins de recherche scientifique sur les lymphopénies T DICS et non DICS.
- Le dépistage de ces maladies très rares, nécessitant un recours à un test cher et des traitements coûteux, pourrait constituer un poids important pour le système de santé, dans un contexte d'incertitude sur son bénéfice.
- Pour rappel, le Comité consultatif national d'éthique avait émis un avis favorable au dépistage du DICS à la naissance en 2018.

#### Avis du GT

Globalement, le GT est d'accord avec ces conclusions.

Trois experts ont pointé le fait que la mise en place de ce dépistage met à mal le principe éthique de justice redistributive, en raison des coûts humains et monétaires à engager pour un nombre incertain de vies sauvées supplémentaires chaque année et probablement inférieur à cinq ans.

## → 5. Discussion et recommandations

**L'intérêt du dépistage à la naissance du DICS est conditionné à la rapidité de la prise en charge de l'enfant** (prophylaxie des infections avec mise en œuvre de l'isolement, antibioprofylaxie, antiviraux, antifongiques, recherche du greffon et greffe de CSH) avant la survenue d'infections.

En effet, les bilans des différents programmes étrangers ont montré que la mise en place de ce dépistage impose l'obtention rapide des résultats (dépistage et diagnostic) et une organisation optimale de la prise en charge pour que l'enfant puisse être greffé avant 3,5 mois de vie. Toutefois, des études récentes montrent qu'un parcours de prise en charge performant ne suffit pas toujours à éviter les infections, en particulier à CMV, qui peuvent survenir à tout moment (en attendant le diagnostic, en attendant la greffe et au moment de recevoir le greffon), ce qui plaide en faveur de la réalisation de la greffe le plus tôt possible **avec un objectif à deux mois de vie de l'enfant**.

Les études économiques réalisées à l'international semblent indiquer que le dépistage néonatal du DICS est coût-efficace, notamment le modèle développé par l'Université de Sheffield pour le Royaume-Uni, avec un RDCR inférieur au seuil de disposition à payer de 20 000 £/QALY. Ces résultats n'ont pu être retrouvés en France du fait de l'insuffisance des données disponibles. Toutefois, les données françaises semblent du même ordre de grandeur que les paramètres du modèle anglais, ce qui permettrait de considérer que le résultat de coût-efficacité de celui-ci serait transposable à la situation française. Enfin, il convient de souligner qu'il persiste, en France comme au Royaume-Uni, des incertitudes quant à l'impact sur ce résultat de coût-efficacité des faux positifs et des conséquences de l'identification de cas de lymphopénies T non DICS.

**Si les arguments ci-dessus plaident en faveur du dépistage du DICS à la naissance, des incertitudes persistent** (cf. annexe 8) :

- les preuves de l'efficacité du dépistage néonatal du DICS sont indirectes et de faible qualité ;
- l'impact en termes de morbi-mortalité de la détection par dépistage *versus* l'absence de dépistage est à ce jour mal évalué du fait des effectifs restreints de cas car il s'agit d'une maladie très rare (environ 1 cas pour 60 000 naissances) ;
- la période de suivi et les effectifs pour la plupart des études sont insuffisants pour évaluer l'impact sur la morbi-mortalité à long terme ;
- la mise en place très récente de ce dépistage en Europe (2017) et le manque de recul ne permettent pas de conclure avec certitude sur son efficacité ;
- en Amérique du Nord, après 10 ans de programme, les études observationnelles montrent une tendance au bénéfice du dépistage, mais sans différence statistiquement significative probablement du fait des faibles effectifs ;
- le dépistage du DICS entraînera des cas de faux positifs (0,02 à 0,04 % selon les données de la littérature), ce qui aura un impact pour l'enfant et les familles concernés (anxiété, perturbation des relations parents-enfant...), au moins temporaire jusqu'à la confirmation diagnostique ;
- le dépistage du DICS amène à la découverte de maladies non ciblées (les lymphopénies non DICS) qui sont plus nombreuses que les cas de DICS avérés. Les enfants atteints de ces maladies bénéficieront du dépistage et donc du diagnostic précoce, avec une prise en charge thérapeutique précoce adaptée (prophylactique, voire curative dans la mesure du possible). Mais ces maladies ne bénéficient pas encore, toutes, d'une thérapeutique curatrice adaptée. Ainsi, il est difficile d'évaluer le bénéfice du dépistage pour ces pathologies ;



- de nouvelles pistes de traitements, comme la thérapie génique, adaptées à chaque génotype de DICS, sont en cours de développement. Ces traitements éviteraient la greffe et donc les traitements contre le rejet et leurs effets indésirables.

## RECOMMANDATION

Considérant les éléments suivants qui plaident pour la mise en place du dépistage :

- la gravité démontrée du déficit immunitaire combiné sévère,
- l'enjeu vital du diagnostic précoce et de la prise en charge rapide avant la survenue d'infections,
- l'existence d'un traitement de référence efficace, à ce jour la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH),
- les éléments de la littérature qui montrent le bénéfice sur la survie d'une greffe précoce (avant la survenue d'une infection),
- la disponibilité d'un test de dépistage à la naissance reconnu (quantification des TRECs) ;

et en raison des incertitudes :

- sur le bénéfice de cette stratégie de dépistage en population générale, en termes de prise en charge et de survie des enfants y compris sur le long terme,
- sur les conséquences de la détection de nombreuses lymphopénies T non DICS,
- sur l'efficacité du dépistage en l'absence de données françaises robustes,
- sur la capacité de garantir une organisation optimale du dépistage permettant une greffe à deux mois de vie de l'enfant ;

prenant également en considération le fait qu'il s'agit d'une **maladie très rare** pour laquelle il serait très difficile d'objectiver un impact favorable du dépistage sur un échantillon même très important et que seule une mise en place exhaustive sur tout le territoire permettrait cette objectivation.

### Messages principaux

- La HAS propose l'**extension du dépistage néonatal au déficit immunitaire combiné sévère** par la technique de quantification des TRECs en population générale, en France, mais uniquement de façon « conditionnelle ».
- La HAS propose que la mise en place soit **conditionnée** à une évaluation obligatoire à cinq ans, et des évaluations intermédiaires régulières qui seront à prévoir en amont par les commissions épidémiologie et biologie du CNCDN.
- La HAS considère que ce dépistage ne pourra être mis en place, même sous forme conditionnelle, que si toutes les étapes menant à la greffe de CSH visent sa réalisation **dans les deux mois suivant la naissance**. Pour cela, un respect strict des délais de chacune des étapes dans la séquence complète du dépistage à la greffe est indispensable.
- Il conviendra de veiller à ce que ce programme national soit applicable, que **les parcours soient harmonisés et fluidifiés**, et ce dans tout le territoire afin d'éviter des inégalités territoriales.

### Modalités de mise en œuvre

Le contrôle qualité est prévu dans les standards du programme national du DNN. Cependant, la faisabilité dans un délai contraint de toute la séquence, entre le moment de la transmission du buvard et l'isolement prophylactique de l'enfant et la greffe, doit être strictement prévue et contrôlée dans son

ensemble. **L'organisation devra être adaptée pour respecter strictement l'ensemble des délais**, condition indispensable au succès du dépistage.

#### *Délais de rendu des résultats du dépistage et du diagnostic*

La HAS recommande :

- aux maternités de transmettre les cartons/buvards de prélèvement sanguin aux centres régionaux de dépistage néonatal (CRDN) quotidiennement ;
- que le résultat du test TREC soit rendu dans un délai maximum de 9 jours après la naissance de l'enfant. Ce délai pourra être ramené à 15 jours si un second buvard est nécessaire ;
- que le diagnostic soit rendu dans un délai maximum de 15 jours de vie et de 30 jours maximum en cas de nécessité d'un second buvard.

#### *Algorithme de dépistage et de diagnostic*

La HAS recommande que soient utilisés :

- un algorithme validé pour le dépistage et le diagnostic par cytométrie de flux ;
- le seuil de 21 copies TREC/ $\mu$ L pour le test par quantification des TRECs (seuil retenu dans l'étude DEPISTREC).

#### *Protocoles de prise en charge des enfants et délai de greffe*

La HAS recommande que :

- des protocoles standards de prise en charge (avant, pendant et après la greffe) y compris le traitement prophylactique soient définis pour les enfants atteints de DICS et de lymphopénies T non DICS tout en précisant toutes les étapes ;
- la prise en charge médicale débute dans les 30 jours maximum, avec un objectif de réaliser la greffe dans les 2 mois.

#### *Formations et informations*

La HAS recommande :

- que la proposition d'élargissement du DNN au dépistage du DICS soit accompagnée d'une **formation** de l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans le DNN. Cette formation devra porter tant sur les aspects techniques que sur les aspects relationnels, en particulier sur la délivrance de l'information aux familles ;
- qu'une première information sur le DNN soit donnée aux parents pendant la grossesse, au cours des consultations prénatales du troisième trimestre ;
- que soit développé du matériel d'information adapté aux différents publics, y compris les parents et les futurs parents, les professionnels de santé impliqués dans le DNN et la prise en charge des malades dépistés, les familles ainsi que le public en général.

#### *Moyens techniques et ressources*

- La HAS recommande la mise à disposition de moyens humains, matériels et financiers suffisants dédiés à la mise en œuvre de ce dépistage, au suivi, à la remontée des données et à son évaluation (jalonnée et finale).

#### *Suivi et évaluation*

La HAS rappelle l'importance des indicateurs signalés dans l'annexe I de l'arrêté du 28 février 2018, dont le respect permettra d'évaluer le délai d'obtention du prélèvement, le délai de son acheminement, sa qualité, le délai de réalisation des examens biologiques de dépistage, le délai de rendu du résultat,

les résultats du DNN, la prévalence des nouvelles maladies dépistées ici recommandées, la performance de l'examen (faux positifs, VPP, faux négatifs), etc.

La HAS recommande :

- que des audits qualité réguliers du processus de ce dépistage soient organisés dans tout le territoire en prévoyant un système d'amélioration continue dans les structures participantes visant à corriger très rapidement les écarts au protocole observés ;
- qu'une surveillance proactive sur les paramètres de réalisation de ce dépistage et de la prise en charge qui en découle soit instaurée pour rectifier rapidement les différents circuits si des écarts sur les délais suivants étaient constatés :
  - rendu du résultat, J 9 MAX,
  - rappel de parents si 2d buvard nécessaire, J 10 MAX,
  - rendu du résultat du 2d buvard, J 15 MAX,
  - résultat du diagnostic, J 15 MAX sans 2d buvard, J 30 MAX si 2d buvard,
  - prise en charge médicale (prophylaxie des infections dès le diagnostic), J 30 MAX,
  - délai pour trouver le greffon et préparation, 1 mois,
  - greffe, J 60 ;
- qu'une évaluation du programme du dépistage néonatal « conditionnel » du DICS soit prévue avec comme but de pouvoir statuer sur la poursuite ultérieure de ce dépistage. Elle sera multi-dimensionnelle (technique, organisationnelle, clinique et économique), prospective et longitudinale (jalonnée et finale à 5 ans) ;
- que soit constitué un groupe de pilotage, en lien avec le CNCDN, qui aura pour missions :
  - d'élaborer le protocole de l'étude qui définira les critères d'évaluation et décrira tout le processus, de la mise en œuvre à l'analyse des résultats, y compris les modalités de recueil et de stockage des données, un rapprochement entre le registre CEREDIH et la commission épidémiologie du CNCDN pour la réalisation de ce suivi et les modalités de repérage des faux négatifs potentiels,
  - de coordonner le programme en mettant en place un système d'information adapté qui permette de suivre l'ensemble du parcours de l'enfant dépisté, avec un chaînage patient (à l'aide d'un identifiant patient),
  - de réaliser une évaluation entre trois à six mois du démarrage pour bien vérifier que tous les circuits et délais d'acheminement de buvards et de rendu des résultats sont respectés sur tout le territoire,
  - de réaliser des évaluations jalonnées et finales avec idéalement un croisement avec les bases des données existantes (par exemple, registre CEREDIH, SNDS, hospitalières, etc.). Cette cohorte prospective devra être exhaustive sur tout le territoire,
  - d'être en capacité d'articuler l'ensemble des mesures signalées sur tout le territoire afin d'éviter des inégalités territoriales,
  - d'être réactif pour faire les ajustements nécessaires dans le processus à tout moment, faute de quoi cette mise en place « conditionnelle » aura été inutile pour les enfants, la société et le système de santé,
  - de juger de l'opportunité de prolonger le suivi au-delà de 5 ans, voire de remettre en cause le dépistage du DICS.

## Table des annexes

---

-	Annexe 1. Résultats du registre CEREDIH et du registre ESID	95
-	Annexe 2. Études complémentaires sur la survie	99
-	Annexe 3. Études sur la survie plus spécifiquement sur des types particuliers du DICS	100
-	Annexe 4. Résultats de DEPISTREC	101
-	Annexe 5. Informations disponibles sur l'étude NEOSKID	102
-	Annexe 6. Description du déploiement du programme de dépistage du DICS à l'étranger, pays par pays	103
-	Annexe 7. Analyse de la transposabilité à la France des résultats de la modélisation du Royaume-Uni	109
-	Annexe 8. Synthèse de critères évalués	111

## - Annexe 1. Résultats du registre CEREDIH et du registre ESID

Méthodes statistiques utilisées pour les comparaisons : test du Logrank pour les courbes de survie et test de Kruskal-Wallis pour les « barres à moustaches »

### Nombre et fréquence des décès (DICS)

Période de naissance (DICS)	Vivants	Décédés	Total
1998-2003	20 (54 %)	17 (46 %)	37
2004-2008	24 (63 %)	14 (37 %)	38
2009-2013	22 (68 %)	10 (32 %)	32
2014-2018	32 (70 %)	14 (30 %)	46
Total	99 (65 %)	54 (35 %)	153

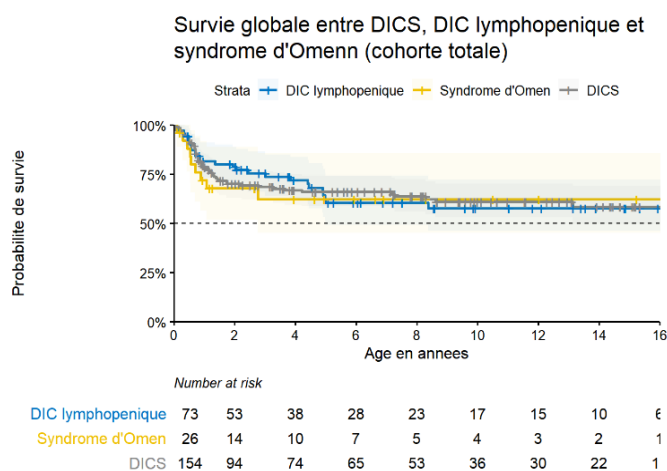
### Nombre et fréquence des décès (Omenn)

Période de naissance (Omenn)	Vivants	Décédés	Total
1998-2003	2 (33 %)	4 (67 %)	6
2004-2008	2 (40 %)	3 (60 %)	5
2009-2013	7 (88 %)	1 (13 %)	8
2014-2018	6 (86 %)	1 (14 %)	7
Total	17 (65 %)	9 (35 %)	26

### Nombre et fréquence des décès (DIC lymphopénique)

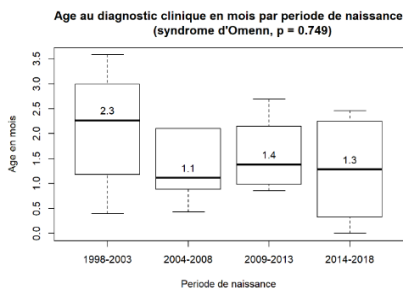
Période de naissance (DIC lymphopénique)	Vivants	Décédés	Total
1998-2003	12 (46 %)	14 (54 %)	26
2004-2008	8 (57 %)	6 (6 %)	14
2009-2013	12 (67 %)	6 (6 %)	18
2014-2018*	15 (94 %)	1 (6 %)	16
Total général	47 (64 %)	27 (36 %)	74

Survie globale incluant tous les patients ayant reçu une greffe, une thérapie génique, une substitution enzymatique ou non greffés

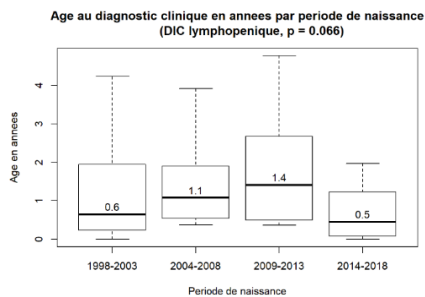


## Âge au diagnostic

### Âge au diagnostic (DICS et des syndromes d'Omenn)

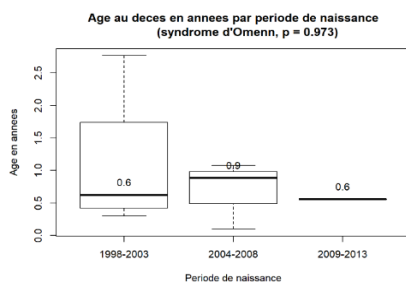
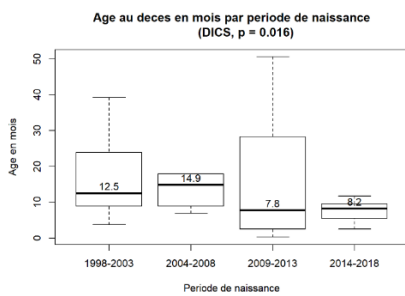


### Âge au diagnostic (DIC lymphopénique)

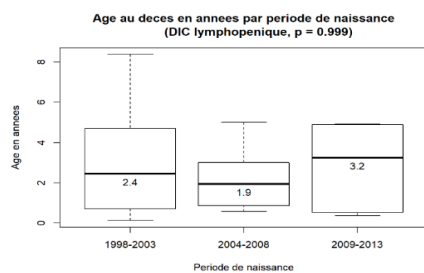


## Âge moyen au décès

### Âge moyen au décès (DICS et Omenn)



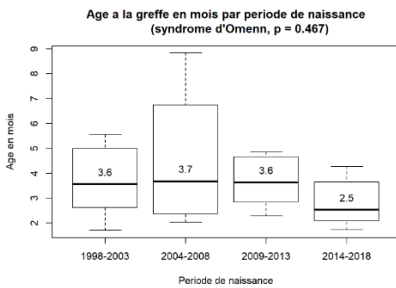
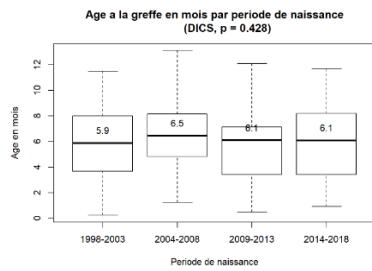
### Âge moyen au décès (DIC)



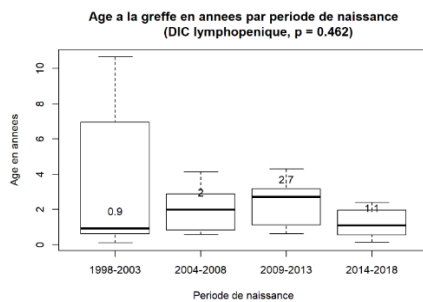


## Âge à la greffe/TG

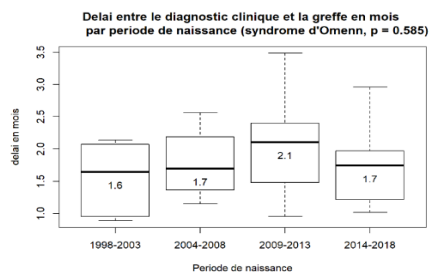
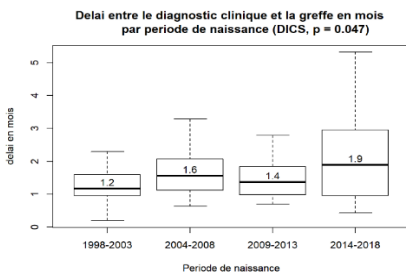
Âge à la greffe/TG (DICS et Omenn) en mois



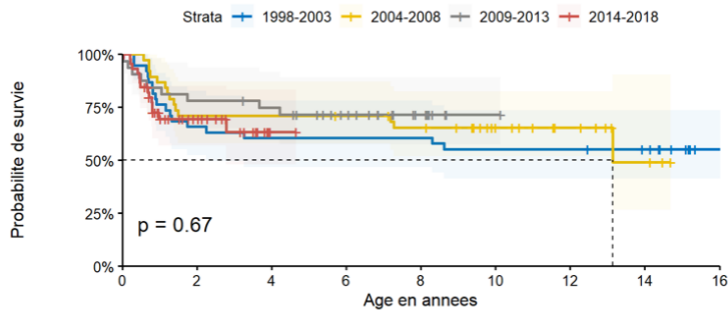
## Âge à la greffe (DIC) en années



## Délai diagnostic clinique-greffe/TG (DICS et Omenn) en mois



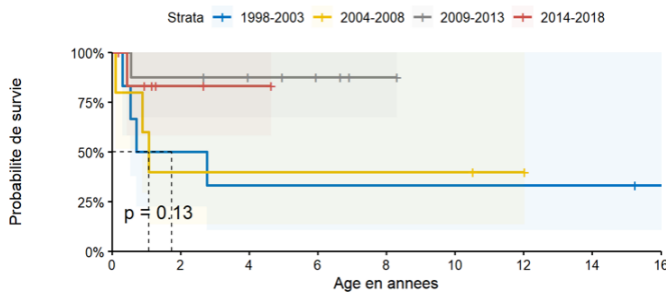
### Survie globale par période de naissance (DICS)



Number at risk

	0	2	4	6	8	10	12	14	16
1998-2003	38	25	23	23	21	21	19	1	
2004-2008	38	27	27	26	23	14	9	3	
2009-2013	32	25	23	16	7	1	0	0	
2014-2018	46	17	1	0	0	0	0	0	

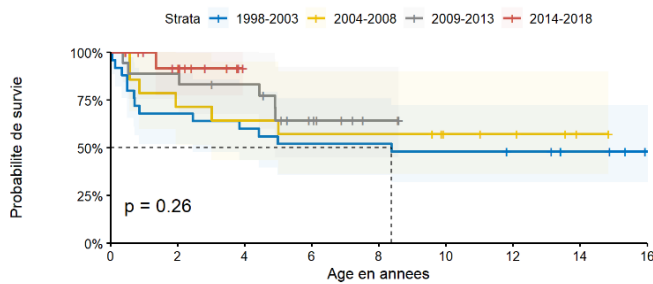
### Survie globale par période de naissance (syndrome d'Omenn)



Number at risk

	0	2	4	6	8	10	12	14	16
1998-2003	6	3	2	2	2	2	2	1	
2004-2008	5	2	2	2	2	2	1	0	
2009-2013	8	7	5	3	1	0	0	0	
2014-2018	7	2	1	0	0	0	0	0	

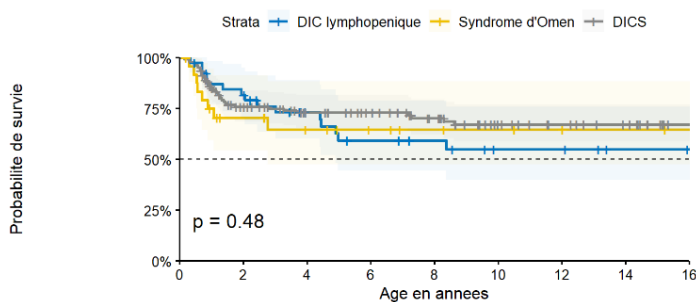
### Survie globale par période de naissance (CID lymphopénique)



Number at risk

	0	2	4	6	8	10	12	14	16
1998-2003	25	17	15	13	13	12	11	9	
2004-2008	14	10	9	8	8	5	4	1	
2009-2013	18	16	14	7	2	0	0	0	
2014-2018	16	10	0	0	0	0	0	0	

### Survie globale entre DICS, DIC lymphopénique et syndrome d'Omenn (GMO/TG)



## - Annexe 2. Études complémentaires sur la survie

**L'étude de Bertrand *et al.* de 1999** (88) conduite dans 18 centres européens (dont la France) décrit 214 greffes non HLA identiques (chez 178 enfants) entre 1981 et 1995. Chez des enfants atteints de DICS B+, chez qui l'âge moyen à la greffe était de 6,5 mois, le taux de survie était de 73 % en cas de greffe avant 6 mois et de 54 % en cas de greffe après 6 mois. L'impact de la greffe précoce sur la survie n'était pas significatif chez les enfants DICS B- dont la moyenne d'âge à la greffe était de 7 mois.

**L'étude de Chan *et al.* de 2011** (Californie) (18) a porté directement sur des familles dont l'un des membres avait un DICS ou un syndrome d'Omenn. Ainsi, sur 158 DICS, le taux de survie était de 85 % chez les nouveau-nés diagnostiqués à la naissance contre 58 % si le diagnostic était clinique. Les nouveau-nés survivants étaient âgés en moyenne de 29 semaines lors de la greffe *versus* 57 semaines pour les nouveau-nés traités mais décédés.

**L'étude de suivi du registre européen de Gennery *et al.*** (75) met bien en évidence l'amélioration de survie à 10 ans en cas de DICS, qui est passée de 56 % avant 1995 (n = 361) à plus de 70 % entre 1995-1999 (n = 157) et 2000-2005 (n = 181). Elle confirme l'âge à la greffe comme facteur pronostique : sur l'ensemble de l'effectif des cas de DICS (1968-2005, n = 669), le taux de survie à 10 ans de la greffe serait de 68 % en cas de greffe avant 6 mois et de 59 % et 51 % en cas de greffe respectivement à 6-11 mois et après 12 mois. La survie en cas de DICS B- (n = 300) serait moindre (50 % *vs* 70 % pour le DICS B+).

L'étude met en évidence le **rôle du donneur**. Sur la période 2000-2005, en cas de DICS, le taux de survie est de 90 % en cas de greffe de CSH avec donneur géno-identique (n = 25) alors qu'il n'est que de 66 % avec donneur non HLA compatible (haplo-identique, n = 96), ce qui est en augmentation mais assez similaire au cas de la greffe avec donneur non apparenté (69 %, n = 46). L'étude porte aussi sur les lymphopénies T non DICS : les taux de survie et leur évolution sur la période sont assez comparables à ceux pour le DICS (évolution de 54 % à 69 %). La survie en cas de greffe de CSH avec donneur géno-identique (n = 25) chez un enfant atteint de LT non DICS ne serait que de 79 %.

Le registre met en évidence que la part des greffes de CSH pour DICS avec donneur géno-identique est en baisse en raison de la part croissante des greffes avec donneur non apparenté.

**L'étude de Clément *et al.* de 2015** (85) : étude rétrospective menée à Necker sur 30 enfants atteints de DICS (3 enfants avec antécédent familial greffés avant l'âge de 3 mois (tous vivants à un an de la greffe) et 27 enfants greffés après 3 mois dont 10 étaient décédés à un an de la greffe). L'âge moyen lors de la greffe était globalement de 7,2 mois (étendue 15 jours-27,4 mois). Mais il était de 359 jours pour les 10 enfants décédés et de 170 jours pour les 17 enfants encore vivants. Pour rappel, cette étude ne portait que sur la stratégie de greffe comme stratégie de prise en charge (il ne s'agit pas d'un dépistage).

**L'étude de Buckley et Fischer de 2007** (14) (*Duke University North-Carolina*) reprise par la revue de Puck de 2007 (154) : cette étude rétrospective montre un taux de survie en cas de DICS (à 25 ans) de 95 % en cas de greffe avant l'âge de 3,5 mois *versus* 66 % en cas de greffe après 3,5 mois. Les effectifs d'enfants atteints de DICS respectifs étaient n = 48 et n = 113.

Pour rappel, **Buckley *et al.* en 1999** (99) précisaient que leur étude, qui portait sur 89 patients greffés à la *Duke University* entre 1982 et 1998 (12 greffes par donneurs apparentés compatibles et 77 greffes haplo-identiques), montrait un taux de survie post-greffe de 80 % (3 mois à 16,5 ans après la greffe).

### - Annexe 3. Études sur la survie plus spécifiquement sur des types particuliers du DICS

**Abd Hamid et al.** ont rapporté en août 2015 (100) un taux de survie post-greffe (31 enfants vivants à 10 ans de la greffe) de 72 % chez 43 enfants atteints de DICS IL 2 RG ou de DICS JAK3 greffés entre 1987 et 2012 dans un centre de Newcastle (Royaume-Uni). La médiane de suivi était de 10 ans (2 à 25 ans). Un seul des enfants décédés avait une cause de décès non liée à la greffe.

**Schuetz et al.** en 2014 (82) ont comparé 69 DICS-Artemis à 76 DICS-RAG ayant eu une greffe de CSH. La majorité (plus de la moitié) des greffes étaient de type haplo-identique ; les autres (10 % chacune) étant des greffes MSD, MFD, MMFD, MUD. Les taux de survie (à 10 ans de la greffe) ne différaient pas entre les deux types de DICS mais différaient selon le type de greffe : plus de 85 % en cas de greffe HLA identique (pour les deux types de DICS) et environ 60 % en cas de greffe HLA-haplo-identique avec conditionnement.

**Hassan et al.** ont présenté en 2012 (79) des taux de survie globale selon le type de greffon chez 106 enfants atteints de DICS-ADA ayant eu une greffe de CSH dans un des 16 centres européens (*Working Party of the European Blood and Marrow Transplant Society*), nord-américain et saoudien entre 1981 et 2009. Le taux de survie était de 85 % en cas de greffe avec donneur apparenté (F et S) compatible (MSD, 54 enfants), 67 % en cas de greffe avec donneur compatible non apparenté (MUD, 15 enfants), 29 % en cas de donneur non compatible (MMUD, 7 enfants) et 49 % en cas de greffe haplo-identique (30 enfants). Dans les deux derniers cas, le décès était survenu dans les 10 premiers jours après la greffe.

## - Annexe 4. Résultats de DEPISTREC

### Cas particulier des enfants prématurés

Parmi les enfants du groupe « dépistage », 16 276 (8,8 %) étaient des prématurés ; ce qui est plus élevé que dans la population générale (7 %). Au total, 222 bébés (1,36 %) ont été rappelés pour faire un second buvard ou pour une visite, dont 21 étaient positifs. Le résultat de la cytométrie a montré un phénotypage lymphocytaire normal pour 11 d'entre eux. Chez 10 enfants, les lymphocytes étaient inférieurs à 2 500/ $\mu$ L, dont 7 malformations cardiaques, 1 syndrome de Di George et 1 toxicité Imurel. Un enfant avait une prématurité extrême (24 semaines). La fréquence de rappel chez les enfants prématurés (1,36 %) est nettement plus élevée que dans la population totale des dépistés (0,23 %).

**En général, et pour la plupart des prématurés, les niveaux de lymphocytes se normalisent à partir de la période qui correspond à 37-40 semaines d'aménorrhée.**

### Décès chez les enfants dépistés

Au total, 45 enfants sont décédés dans le groupe « dépistage ». Chez 5 enfants, le diagnostic était posé (1 DICS + 4 LT non DICS). Chez 40 enfants, le diagnostic n'a pas été établi : 24/53 non testés au second buvard, 13/165 avant la cytométrie et 3 après consultation chez le pédiatre (cytométrie ?).

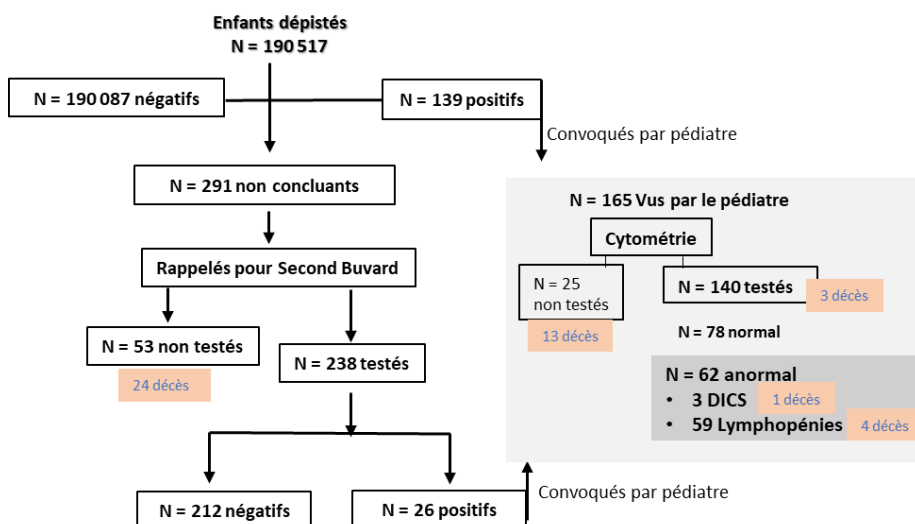


Figure 3. Étude DEPISTREC, diagramme de décès dans l'algorithme du dépistage du DICS

### PERFORMANCE DU TEST TREC

Sensibilité (estimée dans le groupe témoin) : 100 %, absence de faux négatifs dans les 21 buvards récupérés des enfants diagnostiqués cliniquement. Ces données ne peuvent s'interpréter que pour le DICS et pas pour les lymphopénies.

Spécificité (estimée dans le groupe dépisté) : 99,92 % pour le DICS, et 99,94% pour les lymphopénies (99,93 % si seuil  $LT < 1500$  et 99,95% si seuil  $LT > 1500$ ). La simulation (hypothèse d'utilisation du second algorithme seul) conduit à une spécificité de 99,96 % pour le DICS.

Taux de faux positifs :

Pour le DICS : si le seuil de l'algorithme final est appliqué = 0,04 % ( $n=77/190\ 517$ ) sinon le pourcentage observé sur l'étude est de 0,085 % ( $n = 162/190\ 517$ )

Pour les lymphopénies T :

- % de FP = 0,054 % pour la lymphopénie T  $< 2500$  ; ( $= 103/190\ 517$ )
- % de FP = 0,069 % pour la lymphopénie T  $< 1500$  ; ( $= 133/190\ 517$ )

## - Annexe 5. Informations disponibles sur l'étude NEOSKID

L'objectif de cette nouvelle étude (réalisée par l'équipe de DEPISTREC du CHU de Nantes (102)) est d'analyser toutes les lymphopénies T sévères ( $CD3 + < 1\ 500$  lymphocytes/ $\mu L$ ) associées à un test de dépistage positif sur la population d'enfants dépistés par le centre régional de dépistage néonatal des Pays de la Loire.

### Objectif(s) principal(aux)

- Définir les pathologies associées à un test de dépistage positif et à une lymphopénie sévère.
- Analyser les données patients (issues des dossiers médicaux) pour tous les enfants qui ont un test de dépistage positif avec une lymphopénie sévère  $CD3 + < 1\ 500$  lymphocytes/ $\mu L$  et les classer avec un suivi de 18 mois.

### Objectif(s) secondaire(s)

- Calculer le pourcentage de « vrais » faux positifs (ayant un test de dépistage positif sans lymphopénie sévère ou se normalisant sur un prélèvement de contrôle).
- Évaluer les indicateurs suivants en contexte local : le délai de rendu de résultats et le délai de prise en charge de l'enfant présumé positif par une consultation médicale.

### Critères d'inclusion

Tous les enfants nés dans la région Pays de la Loire (exhaustivité) et testés par le CRDN dans la période de l'étude, qui bénéficient du dépistage néonatal en dehors de ceux pour lesquels les parents ont fait opposition, et pour lesquels le test de dépistage montre un résultat positif par le test de quantification des TRECs (Enlite®).

Parmi les enfants testés par ce test TREC par an (40 000 enfants/an sur la région), la population étudiée est constituée par tous ceux pour lesquels ce test de dépistage montre un résultat positif. Les données cliniques seront analysées dès lors que le résultat sera associé à une lymphopénie T  $< 1\ 500$   $CD3+$ / $\mu L$ .

Si le test se normalise sur un 2<sup>d</sup> buvard ou s'il n'y a pas de lymphopénie, les données cliniques ne seront pas analysées mais les résultats seront considérés comme des « vrais » faux positifs. Le pourcentage de faux positifs ainsi que les indicateurs seront rapportés sur tous les enfants testés quel que soit le résultat du test.

**Suivi** : jusqu'aux 18 mois

**Durée d'inclusion** : 1 an

**Période de l'étude** : inconnue

### Rappel :

- Algorithme : basé sur DEPISTREC (avec seuil de LT plus bas) : à savoir seuil de TREC  $< 21$  copies/ $\mu L$ .
- Chez l'enfant prématuré : positivité du test TREC si  $< 5$  copies/ $\mu L$ . Un buvard de contrôle sera demandé en cas de TRECs entre 5 et 21 copies/ $\mu L$ .



## - Annexe 6. Description du déploiement du programme de dépistage du DICS à l'étranger, pays par pays

### Amérique du Nord

#### États-Unis

La Californie a mis en place le dépistage néonatal du DICS dès août 2010 (20), à la suite des programmes pilotes dans le Wisconsin en 2008 (54), le Massachusetts (67) et la réserve Navajo (59) et sur recommandation du Comité fédéral consultatif nord-américain pour les maladies héréditaires (*Secretary's Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children – SACHDNC*) (113). Le déploiement du dépistage s'est fait ensuite progressivement, État par État. En décembre 2018, les 50 États des États-Unis, plus les districts de Columbia et Puerto Rico, avaient adopté le dépistage universel du DICS à la naissance. En 2014, les données de 11 programmes de dépistage des différents États ont été regroupées et analysées (21, 36). Parmi les 52 nouveau-nés atteints de DICS dépistés, 49 ont été greffés, dont 4 sont décédés (92 % de survie). Les auteurs ont conclu à l'efficacité du dépistage du DICS par TREC sur la survie, et ont préconisé de tout mettre en œuvre pour permettre un diagnostic le plus précoce possible de ces maladies, initier un traitement approprié et améliorer les résultats en termes de complications et de survie globale. Par ailleurs, les études réalisées en dehors du dépistage montraient déjà que lorsque le DICS était diagnostiqué de façon prénatale ou dès la naissance en raison d'un antécédent connu de DICS dans la famille (chez un frère ou une sœur), la survie était de 90 %, contre seulement 39,6 % en cas de diagnostic d'un cas index (premier cas diagnostiqué de la famille) plus tardif (56). Une publication récente (26, 128) fait un état des lieux du programme californien entre août 2010 et mars 2017. Il s'agit de l'État ayant le plus grand nombre de naissances, avec au total 3,25 millions de nouveau-nés ayant bénéficié du dépistage du DICS à la naissance par le test TREC. À la suite du test TREC, 562 enfants ont été adressés pour une cytométrie pour confirmation diagnostique ; parmi eux, 213 avaient des lymphocytes T < 1 500/ $\mu$ L (1 sur 15 300 naissances) dont 50 présentaient un DICS (1 sur 65 000 naissances). Traités précocement, 47 enfants étaient vivants et en bonne santé de 1 à 8 ans plus tard, soit un taux de survie de 94 %. Malgré la mise en place du dépistage, deux nouveau-nés atteints de DICS atténués n'ont pas été repérés à la naissance. Ayant des niveaux de TREC normaux à la naissance (faux négatifs), ils n'ont attiré l'attention, cliniquement, qu'à 7 et 23 mois. Le premier présentait un DICS associé à la mutation IL2RG liée à l'X qui a été diagnostiqué au décours d'une pneumonie à *Pneumocystis*. Il a été traité avec succès par greffe conditionnée à partir d'un donneur apparenté. Pour l'autre enfant, un déficit DICS-ADA a été diagnostiqué à 23 mois à la suite d'otites à répétition et d'une hospitalisation pour pneumonie. Cet enfant a été traité avec succès par thérapie génique (26). Le bénéfice clinique pour les lymphopénies T non DICS n'est pas objectivé.

En juillet 2021, l'État du Massachusetts a réalisé un bilan sur les dix ans du dépistage néonatal (DNN) universel du DICS (46). La mise en place du DNN du DICS a permis à 720 038 nourrissons d'être testés. Au total, 237 (0,03 %) ont été référés vers la cytométrie dont neuf pour lesquels un diagnostic de DICS a été posé et sept avec un diagnostic de lymphopénie non DICS. Ainsi, l'incidence du DICS était d'environ 1/80 000, et celle des lymphopénies T non DICS de 1/51 000. Tous les patients atteints de DICS ont subi une greffe de cellules hématopoïétiques ou une thérapie génique avec 100 % de survie. Un patient athymique a subi une greffe de thymus avec succès. Aucun faux négatif n'a été déclaré. Une tendance positive (en faveur du dépistage) est observée sur la survie avec dépistage *versus* sans dépistage, mais n'atteint pas la signification statistique (test exact de Fisher,  $p = 0,0625$ ). L'âge médian à la greffe après la mise en place du programme du DNN a considérablement baissé de 6,5 mois à 3,4 mois (test de Mann-Whitney,  $p = 0,0174$ ). Les auteurs sont optimistes et pensent que les améliorations observées avec la mise en place du dépistage sont susceptibles de se confirmer sur

le long terme, du fait du recul et de la quantité de données disponibles plus importants. Aux États-Unis, le programme universel de dépistage néonatal du DICS était déployé en 2018 dans tous les États.

## Canada

Entre 1993 et 2002, à la suite des décès de six enfants inuits ou appartenant à des populations autochtones (à cause de la vaccination par le BCG), une recherche a permis de confirmer que quatre étaient atteints de DICS, l'un était séropositif pour le VIH et le dernier souffrait d'une autre immunodéficience. Ces résultats ont mis en lumière le fait que l'incidence du DICS en territoire canadien était méconnue. À partir de 2006, des études ont estimé l'incidence du DICS à environ 1,4 pour 100 000 naissances vivantes (111), avec une incidence plus élevée chez les enfants des « populations autochtones et les Inuits ». En effet, 40 cas de DICS ont été détectés parmi les nouveau-nés entre 2004 et 2010. L'âge moyen au moment du diagnostic pour tous les cas de DICS était de 4,2 mois (intervalle de 1 à 583 jours). Le taux de mortalité est de 30 % (12 cas sur 40). Parmi les 12 décès, sept sont morts d'infections confirmées ou suspectées avant de pouvoir recevoir une transplantation de moelle osseuse. À partir de 2013, le dépistage à la naissance du DICS a été introduit dans l'Ontario. Aucun rapport d'évaluation n'a été trouvé, mais selon les communiqués disponibles, la décision semble s'être appuyée sur les données publiées aux États-Unis. Depuis, d'autres régions ont mis en place progressivement ce dépistage, dont la toute dernière est le Manitoba en 2020 (123).

Une évaluation devrait être bientôt conduite au Québec par l'INESSS.

## Asie

### Taiwan

En 2010, le centre de dépistage des nouveau-nés de l'hôpital national de l'Université de Taïwan a lancé un programme pilote de dépistage néonatal du DICS en mesurant le niveau de TREC (19). Ce programme a identifié avec succès les patients atteints de DICS et d'autres lymphopénies à cellules T et leur a donc permis de recevoir une prophylaxie appropriée contre les infections et de les greffer précocement (19, 43). À la suite de ces résultats, et lorsque le dépistage du DICS a été déployé dans tout le territoire, le Comité consultatif de Taïwan sur les pratiques d'immunisation (ACIP) a décidé en 2012 de retarder le calendrier de la vaccination par le BCG afin de permettre l'obtention des résultats du dépistage avant la vaccination, tout en maintenant la protection des nourrissons contre la méningite. Les données de surveillance ont révélé que le pourcentage de nourrissons recevant la vaccination par le BCG à l'âge de 1 à 5 mois est passé de 18 % en 2010 à 47 % en 2014, sans augmentation de l'incidence de la méningite tuberculeuse. En raison d'une diminution de la prévalence de la tuberculose, en 2016, l'ACIP a recommandé la vaccination par le BCG à l'âge de 5 à 8 mois afin de réduire davantage le risque de complications liées à la vaccination par le BCG. Au total, 920 398 nouveau-nés ont été dépistés au cours d'une période de 78 mois, dont 175 nouveau-nés (0,02 %) qui ont été rappelés pour faire des analyses complémentaires. Parmi eux, 136 (**1 nouveau-né sur 6 768**) ont finalement été diagnostiqués comme ayant une **lymphopénie T**. Le dépistage a détecté **sept** cas de DICS **typiques**, avec une incidence de **1 nouveau-né sur 131 485** (IC 95 %, 1/63 693 ~ 1/271 434). Une greffe de cellules souches hématopoïétiques a été réalisée chez **six** patients avant la survenue d'une infection qui ont eu un **taux de survie de 100 %**. Le dépistage a également détecté huit cas de DICS variants. Les nouveau-nés présentant d'autres étiologies de lymphopénie T (n = 20) et une cardiopathie congénitale ont également été identifiés grâce à ce programme de dépistage. Selon les auteurs, ce dépistage conduit à une meilleure prise de conscience de la nécessité de protéger l'enfant dans son environnement, du besoin de la modification du calendrier de vaccination et de mettre en place rapidement une intervention médicale pour ces nourrissons.

### Moyen-Orient

## Israël

À la suite de la mise en place du dépistage du DICS aux États-Unis et après avoir confirmé la performance des tests TREC et KREC pour le dépistage du DICS, Israël a mis en place, en 2015, le dépistage du DICS. Israël a en effet tout d'abord conduit une étude rétrospective pour vérifier que les enfants qui avaient été repérés cliniquement auraient bien pu être dépistés à partir du carton de Guthrie. Ils ont étudié sept enfants nés en Israël pendant les années 2010-2011 qui avaient eu des signes évocateurs de DICS dès l'âge de 3,1 ( $\pm 2,4$ ) mois mais dont le diagnostic n'avait été porté que 4,1 ( $\pm 2,9$ ) mois plus tard. Ils ont eu recours aux buvards de Guthrie de naissance de ces enfants, mais aussi à ceux des nouveau-nés en bonne santé. Ils ont vérifié que tous les sept enfants avaient des niveaux de TREC indétectables ou significativement faibles au moment de leur diagnostic clinique ainsi que sur leurs buvards de Guthrie stockés à la naissance. Cette étude publiée en 2013 a conclu à l'utilité de la quantification de TREC et KREC pour le dépistage des immunodéficiences sévères à cellules T et B (112). Il est souligné que la mise en œuvre de ces tests à la naissance avait un intérêt particulier dans un contexte de consanguinité importante. Une publication de 2017 (45), qui fait un état des lieux après une année (sur 2015-2016) de mise en place du programme de dépistage du DICS à la naissance, a permis de détecter, sur 177 277 naissances, 8 cas de DICS (dont 5 typiques), ce qui indique une incidence du DICS de 1/22 000 ( $\sim 170\ 000$  naissances par an). Ce rapport confirme que les mariages consanguins et l'origine ethnique arabe sont des facteurs de risque d'être atteints de DICS. Ce rôle aurait été particulièrement significatif chez les nouveau-nés atteints de DICS IL7R $\alpha$  et DCLRE1C (un effet fondateur a été détecté pour les DICS IL7R $\alpha$  et DCLRE1C).

## Europe

### Italie

L'Italie a réalisé une étude pilote en 2012 en Toscane, pour l'implémenter à la région en 2018. Le déploiement national est envisagé (communication ISNS 2021, Luxembourg).

### Allemagne

L'ensemble du processus d'inclusion du DICS dans le programme national du dépistage néonatal a commencé en 2012 avec une première étude pilote locale à Leipzig, suivie d'une autre entre 2014 et 2016 à Heidelberg, puis en zone frontalière germano-polonaise en 2016. Le dépistage du DICS par le test TREC a été ajouté au programme sur tout le territoire national en août 2019 à la suite de la recommandation nationale de l'IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) (114). Ce rapport n'est disponible qu'en allemand, mais une traduction du résumé révèle que la décision d'accepter le dépistage national du DICS reposerait sur l'analyse de la bibliographie, notamment les résultats de mortalité de l'étude de Brown *et al.* en 2011, qui ont permis à l'Allemagne d'estimer que l'introduction du dépistage du DICS à la naissance permettrait de sauver environ un tiers des enfants supplémentaires en cas de prise en charge précoce (par rapport aux soins sans dépistage). En termes de performance du test TREC, les données disponibles dans la littérature n'ont pas été suffisantes pour calculer la sensibilité et la spécificité. Aussi, la valeur prédictive positive (VPP) du test n'a pas pu être estimée vu que le nombre d'enfants faux négatifs n'est pas identifié. Toutefois, le résumé du rapport précise que les nouveau-nés dont le résultat du dépistage du DICS est faussement négatif ne devraient pas être à risque de subir de préjudice par rapport à une stratégie diagnostique sans dépistage du DICS. Il est aussi signalé que le test TREC détecte aussi des lymphopénies T non DICS qui sont considérées comme des faux positifs. Cependant, sur la base des études analysées, les avantages et les inconvénients d'un traitement précoce des enfants atteints de lymphopénies non DICS n'ont pas pu être évalués. Sur la base des données disponibles, l'IQWiG estime que sur 30 enfants DICS détectés par an, il y aurait environ 300 faux positifs. En raison de

l'absence de données pour conclure à la faisabilité économique du dépistage par test TREC et en l'absence de conclusions contraires, l'IQWIG a fait le pari de décider que le dépistage du DICS à la naissance est économiquement faisable. Les résultats des 14 premiers mois de dépistage du programme réalisé dans le cadre d'une coopération transfrontalière avec la Pologne sont présentés (122) : 44 287 nouveau-nés ont été dépistés et 65 échantillons se sont avérés positifs. Parmi ces 65 enfants, sept ont été rappelés immédiatement en consultation et 58 ont été rappelés pour réaliser un deuxième échantillon pour le test de confirmation. Au total ont été dépistés : un cas de DICS, un cas de DIC, un cas d'agammaglobulinémie autosomique récessive, un cas de syndrome de rupture de Nimègue, ainsi que quatre autres nourrissons, dont trois présentaient une lymphopénie à cellules T et/ou B, notamment en raison de l'immunosuppression de la mère ou d'une prématurité, qui a disparu ou s'est presque normalisée dans les premiers mois de la vie. Un nouveau-né a été classé comme vrai faux positif. La valeur prédictive positive globale (VPP) pour le diagnostic de DIC sévère était de 50 %. En dehors de cette publication, il y a très peu de données disponibles sur le dépistage en Allemagne. Il convient de noter l'absence de recul suffisant pour évaluer l'amélioration de la survie en Allemagne. Un rapport sur les résultats du dépistage du DICS en Allemagne après plus d'un an de sa mise en place est attendu.

### **Danemark**

Le dépistage néonatal du DICS a été introduit au Danemark en février 2020. Un test multiplex avait au préalable été développé pour dépister en même temps l'amyotrophie spinale SMA et le DICS, ainsi qu'un test de deuxième intention basé sur un panel de gènes (118).

### **Espagne**

Le dépistage néonatal du DICS ne fait pas partie des recommandations au niveau national. Des études pilotes ont été réalisées dans deux régions : Séville/Andalousie (57 247, 119) et Barcelone/Catalogne (47). Le DICS n'a pas été inclus pour le moment dans le programme de la région d'Andalousie (125). Le DICS est dépisté depuis janvier 2017 dans la région de la Catalogne. Après deux ans d'inclusion, l'incidence de DICS trouvée dans cette étude (1 DICS sur 130 903 naissances) était inférieure aux taux rapportés dans d'autres régions. En plus du patient DICS (typique) détecté, 13 nourrissons ayant des lymphopénies non DICS ont été identifiés, ce qui représente une incidence de 1/10 069 (43 % de détections positives). Des données plus récentes et plus robustes sur cette étude ont été publiées en 2021 (48) portant sur une période de 3,5 ans (janvier 2017-juin 2020). Elles mettent en évidence une détection de 3 cas de DICS (typiques) sur 222 857 naissances, soit une incidence de 1/74 187 naissances. De plus, ont été détectés 17 cas de lymphopénies T non DICS (incidence 1/13 109). Ces données plus robustes montrent une incidence du DICS plus élevée que lors des deux premières années de dépistage.

### **Islande**

Aucune publication ne décrit la méthodologie ni l'évaluation. Quelques publications nord-américaines et européennes mentionnent le déploiement du dépistage du DICS en Islande depuis 2017.

### **Pays-Bas**

La mise en œuvre du DNN du DICS aux Pays-Bas a commencé en 2015 quand le ministère néerlandais de la Santé a recommandé, sur avis du Conseil néerlandais de la santé, d'inclure le DICS dans le programme néerlandais de DNN. Mais ce dépistage faisait appel à un nouveau test jugé relativement coûteux pour le laboratoire de dépistage néerlandais, il a donc été décidé de réaliser une étude pilote avant de généraliser la mise en œuvre de ce DNN. Avant la réalisation de l'étude pilote proprement dite, une petite étude de faisabilité a porté sur des aspects pratiques et des aspects médico-économiques. L'analyse coût-efficacité a conclu que le dépistage pourrait être coût-efficace



mais en reconnaissant de nombreuses incertitudes sur certaines variables sous-tendant l'analyse. L'étude pilote prospective ou étude dite SONNET (*SCID screening research in the Netherlands with TRECs*) a débuté en avril 2018 et a permis le dépistage du DICS chez l'ensemble des nouveau-nés dans trois provinces des Pays-Bas pendant un an. Sur la base des résultats de l'étude SONNET, le ministère néerlandais de la Santé a pris la décision d'inclure le DICS dans le programme national du DNN. Le dépistage a été mis en place au niveau national en janvier 2021 (117).

## Suède

La Suède a réalisé une étude pilote à Stockholm entre 2013 et 2016 dont les résultats ont été publiés d'abord sur les deux premières années (50) et ensuite sur les trois années (2013-2017) (49). Au total, près de 90 000 nouveau-nés ont été dépistés en utilisant un test triplex TREC/KREC/ACTB qui a permis d'identifier deux enfants atteints de DICS, un avec XLA et deux avec une hypogammaglobulinémie néonatale (cause inconnue). Bien que l'inclusion de KREC dans le programme de dépistage ait entraîné une grande partie des résultats faussement positifs, elle a été jugée acceptable par les auteurs qui ont préconisé d'utiliser le triple test pour le dépistage néonatal du DICS. À la suite de cette étude pilote, la Suède a pris la décision de mettre en place le dépistage dans tout le territoire en 2019. D'après la présentation faite dans le webinaire (2021 ISNS), les critères de l'OMS sont remplis, aucun rapport d'évaluation n'est actuellement disponible sur ce programme, mais il y a un article en cours de préparation (Gronwich *et al.*, annoncé lors du webinaire ISNS janvier 2021).

## Suisse

Au-delà de la mise en place du dépistage en 2019, aucune publication n'a été trouvée à ce jour pour décrire le bilan du programme. Ainsi, on ne peut pas savoir si l'estimation de l'incidence attendue (1/50 000 DICS typiques) est réaliste. Aucun bilan n'est possible, par manque de recul et manque de disponibilité de données (116).

## Australie

Au niveau fédéral, le Comité permanent sur le dépistage (ScOS) a approuvé l'inclusion du DICS dans le programme de dépistage néonatal dans tous les États et territoires<sup>11</sup> (121).

Un programme pilote a débuté en Nouvelle-Galles du Sud dont le gouvernement a annoncé que le financement serait prolongé de deux ans supplémentaires à partir d'août 2020 et devrait par la suite être inclus systématiquement dans le dépistage néonatal de tous les États et territoires d'Australie. Ces actions sont appuyées par le Plan d'action contre les maladies rares, adopté par le gouvernement fédéral en février 2020.

## Nouvelle-Zélande

L'inclusion du dépistage du DICS dans le programme du DNN néo-zélandais a été évaluée de manière exhaustive et a été approuvée par le Comité consultatif national de dépistage en 2015. L'Unité nationale de dépistage (*National Screening Unit*) a été saisie par des cliniciens spécialistes en immunologie pour envisager l'ajout du DICS. Elle a entrepris une évaluation qui a consisté en l'analyse des cas néo-zélandais, de la pratique internationale, de la littérature et de l'efficacité du dépistage. Un groupe de travail (pédiatres, biologistes, généticiens et économistes) a été constitué et une consultation de parties prenantes a eu lieu. La mise en place s'est effectuée en décembre 2017 (120).

Aucun bilan n'est possible, par manque de recul et manque de disponibilité de données.

---

<sup>11</sup> <https://www.idfa.org.au/advocacy/>

## Études pilotes en cours

Des études pilotes sont en cours au **Brésil** et au **Japon** (17).

### Royaume-Uni

En 2017, le *National Screening Committee* (UKNSC) a reçu le rapport de l'Université de Sheffield concernant une modélisation médico-économique sur l'intérêt du dépistage du DICS (27, 28). Ce rapport, qui concluait à un probable intérêt médico-économique, pointait aussi des incertitudes qui pouvaient avoir un impact sur la conclusion en termes d'efficacité (analyse de Sheffield en chapitre 0). Ainsi, le UKNSC a identifié encore de nombreuses questions : tests alternatifs aux TREC, nombre d'enfants avec des niveaux de TREC faibles mais avec une cytométrie de flux normale, l'impact pour la famille et ces enfants d'un test faux positif ; le besoin ou pas de faire un algorithme spécifique pour les enfants prématurés ; le nombre d'enfants avec un résultat de cytométrie anormal ; l'étendue des bienfaits pour les enfants ayant un DICS et l'étendue des bienfaits, s'il y en a, pour les enfants ayant une autre lymphopénie, notamment une lymphopénie T non idiopathique.

Pour répondre à ces questions, le UKNSC a démarré une étude en septembre 2021, pour deux ans, sur un total de 800 000 enfants dont 2/3 nés en Angleterre. L'objectif est d'évaluer la technologie (différents kits de TREC), les bénéfices pour les enfants atteints de DICS de se faire dépister à la naissance, le rapport coût/efficacité du programme de DNN du DICS, l'impact pour les familles d'un résultat positif, ainsi que les bénéfices et désavantages du dépistage à la naissance des autres maladies qui ne sont pas ciblées mais qui seront quand même repérées (information obtenue dans la présentation de D. Eliman (NHS), lors du *Webinair Screening for SCID UK/Zoom* du 27 janvier 2021).



## - Annexe 7. Analyse de la transposabilité à la France des résultats de la modélisation du Royaume-Uni

Les paramètres retenus dans le modèle de l'Université de Sheffield (27, 29) ont été analysés dans le contexte français (quand les données étaient disponibles).

- Le coût du test TREC : le prix catalogue est actuellement de : 7,35 € et le tarif dans le RIHN (référentiel des actes innovants hors nomenclature) de 8,37 €. Pour rappel, le prix était de 4,21 € dans l'étude DEPISTREC. Il sera certainement plus élevé en France que 3,5 £. Mais il n'est pas exclu qu'une négociation de prix ait lieu dans un contexte favorable (grande quantité de tests (750 000), concurrence entre laboratoires) et débouche sur un prix plus bas que le prix catalogue.
- L'incidence du DICS (typique) en France, estimée par l'étude DEPISTREC à 1/6 500, est légèrement plus faible que celle retenue dans le modèle (1/44 000 qui tient compte des cas non diagnostiqués et est donc inférieure à 1/49 000). Ce taux d'incidence estimé en France ne tient pas compte des cas non diagnostiqués et non déclarés par les médecins au registre (données non disponibles). On peut ainsi considérer que l'incidence en France est assez comparable à celle du Royaume-Uni. Et ceci sera encore plus le cas si l'on considère l'incidence du DICS (typique ou atténué) qui est plus élevée.
- De plus, dans l'évaluation économique du DNN, l'analyse de sensibilité montre qu'à une incidence de 1/65 000, le dépistage reste coût-efficace au seuil de £ 30 000/QALY (voire au seuil de £ 20 000/QALY si l'on considère le DICS (typique et atténué)).
- La proportion de cas détectés en raison d'un antécédent familial de DICS serait en France plutôt inférieure à 10 % (source CEREDIH). Celle retenue dans le modèle de l'Université de Sheffield au Royaume-Uni était très élevée (30 %) par rapport à celle identifiée dans la littérature (< 10-20 %). En termes de bénéfice de santé estimé via une évaluation économique, la situation française serait donc plus favorable, résultant dans un RDCR plus faible (toujours inférieur à la disposition à payer au Royaume-Uni, comme le montre l'analyse de sensibilité).
- Le pourcentage de DICS-ADA est très proche (14-15 %) (Gaspar, 2015, communication personnelle) et CEREDIH.
- Le seuil de TRECs à retenir (20 copies/ $\mu$ L) et le taux de rappel (ou pourcentage de cas présumés positifs, 0,04 %) sont similaires à ceux observés dans DEPISTREC (65).
- Le taux de mortalité post-greffe du DICS diagnostiqué précocement :
  - pour rappel, les résultats de la mortalité post-greffe sont transposables au contexte français si l'on estime que le taux de mortalité post-greffe en France est comparable à 8,48 % (retenu dans le modèle de l'Université de Sheffield pour l'analyse de référence) et/ou appartient à l'intervalle de la mortalité post-greffe exploré dans l'analyse de sensibilité de cette évaluation ;
  - le taux de mortalité post-greffe en cas de greffe précoce (< 3,5 mois) serait de l'ordre de 14 % (source CEREDIH, 2010-2018) vs 23 % en cas de greffe tardive. Les intervalles de confiance ne sont pas présentés. Il est donc différent de celui retenu (8,48 % dans l'étude de Brown *et al.* (56)). Toutefois, ce taux de 14 % reste inférieur à 17 %. Enfin, avec ce taux de 14 %, le DNN du DICS apparaît encore coût-efficace au seuil de £ 30 000 (borne à 36 %).
- **Il est donc probable que les résultats de l'évaluation économique au Royaume-Uni soient transposables dans le contexte français** malgré un taux de mortalité post-greffe plus élevé que dans le modèle.

- Il faut remarquer que les données sur le taux de mortalité en cas de diagnostic précoce/tardif ne sont pas disponibles en France.
- Le taux de mortalité pré-greffe du DICS en cas de diagnostic précoce :
  - pour rappel, de même, les résultats de la mortalité pré-greffe sont transposables au contexte français si l'on estime que le taux de mortalité pré-greffe en France est comparable à 1,68 % (retenu dans le modèle de l'Université de Sheffield) et/ou appartient à l'intervalle de la mortalité pré-greffe considéré dans l'analyse de sensibilité de cette évaluation ;
  - très peu de données sont disponibles en France sur le taux de mortalité pré-greffe du DICS (en général, diagnostiqué précocement ou non). Selon le CEREDIH, la mortalité est de 100 % en cas d'absence de greffe (16 % des cas du DICS du registre). Parmi les témoins de l'étude DEPISTREC : sur les 29 cas de DICS (dont 5 sont décédés), 7 enfants avaient eu un diagnostic précoce. Parmi eux, un est décédé, soit un taux de 15 %.
- Ainsi, en France, ce taux est soit inconnu, soit probablement plus éloigné du taux de 1,68 % que de la borne de 8-10 % (citée par l'évaluation économique au seuil de £ 20 000) et surtout inférieur à la borne de 28-29 % au seuil de £ 30 000, avec une probabilité de 68 % de pouvoir considérer que le DNN du DICS est coût-efficace au seuil de £ 30 000 retenu au Royaume-Uni.
- Le QALY : il est possible de considérer que l'approche adoptée dans l'estimation du QALY est transposable au contexte français. En l'absence de données françaises portant sur les patients français atteints du DICS et d'avis d'experts remettant en question la transposabilité de ces données de qualité de vie, on peut supposer que les caractéristiques des enfants français atteints de DICS sont assez comparables à celles des enfants britanniques. Les données chiffrées sur d'éventuelles différences en termes de gravité du DICS, de profils ethniques particuliers, de types génétiques de DICS ne sont pas disponibles à ce jour.

Les coûts de dépistage et de prise en charge du DICS (test TREC, diagnostic, hospitalisations, y compris en réanimation, greffe de CSH, traitements post-greffe) : les données sont parcellaires (éléments tirés de DEPISTREC et de l'étude de Clément *et al.* (85)) et la comparaison aux paramètres du modèle n'est pas aisée. Les coûts du test TREC et les coûts du diagnostic sont comparables à ceux utilisés dans le modèle. Les coûts de prise en charge par greffe (85) diffèrent légèrement de ceux du modèle tout en restant du même ordre de grandeur (y compris en cas de greffe tardive). Il convient toutefois de rester prudent sur l'interprétation de ces comparaisons étant donné que ces coûts de prise en charge disponibles en France ne réfèrent pas exactement au même niveau (acte, type) de prise en charge. Tel est le cas pour le coût de la greffe « seule » issu de l'étude de Clément *et al.* qui ne semble pas avoir la même signification que celui utilisé par le modèle.

## - Annexe 8. Synthèse de critères évalués

	Critère	Argument en faveur du dépistage du DICS	Incertitudes actuelles
Maladie	Problème de santé publique	Il s'agit d'une maladie rare, très grave ; sans traitement, la plupart des enfants décèdent au cours de la première année de vie. Le nombre des cas par an estimé dans la littérature varie entre 1/70 000 et 1/22 000. En France, l'étude pilote DEPISTREC a estimé l'incidence à 1/63 500 pour le DICS.	
	Critères diagnostiques bien définis	La maladie est asymptomatique à la naissance avec des symptômes apparaissant généralement au cours des 2 premiers mois de vie se manifestant par des infections graves (pneumonie, méningite et septicémie). La confirmation diagnostique est généralement établie sur la base des symptômes présents et des résultats de laboratoire : une numération de formule sanguine complète, une cytométrie de flux et une analyse génétique.	
	Bonne connaissance de l'histoire naturelle	Sans intervention, la plupart des enfants vont décéder lors de la première année de vie. La mise en place du dépistage néonatal du DICS et le regroupement des données dans des registres, associé à un recueil prospectif bien conçu et systématique, pourraient contribuer à améliorer la connaissance du DICS et des lymphopénies non DICS.	
	Toutes les interventions de prévention primaire coût-efficaces doivent, autant que possible, avoir été mises en œuvre	Il n'est pas possible de prévenir cette maladie, sauf de façon prénatale ; une fois l'enfant né, il est déjà trop tard pour mettre en place des mesures de prévention <b>primaire</b> .	
Test	Le test de dépistage est simple, fiable, reproductible et valide	Le test de dépistage consiste à prélever et analyser un échantillon de sang séché du talon. L'obtention de l'échantillon est sûre et simple, tandis que le processus analytique est complexe et implique la mise au point de la technique et la mise en place d'un protocole de dépistage. Le test de dépistage est effectué à l'aide de technologies PCR quantifiant les TRECs. L'absence des TRECs (ou une présence minime) est indicative de DICS.	Le test détecte également des variants du DICS, ainsi qu'une grande variété de syndromes associés à la lymphopénie à cellules T d'autres causes, tels que l'ataxie télangiectasie, le syndrome de Di George, la trisomie 18 ou 21, les lymphopénies T secondaires à des malformations congénitales (cardiaques ou gastro-intestinales). Cela provoque des faux positifs qui réduisent la valeur prédictive positive du test. D'autres sources de FP sont les lymphopénies transitoires, les nouveau-nés prématurés et les enfants dont la mère était sous traitement immunosuppresseur. Il faudra définir un seuil spécifique pour chaque population, y compris la prise en charge des nouveau-nés prématurés, entre autres. Ce protocole conditionnera la sensibilité et la spécificité du test. Les publications internationales ainsi que l'étude DEPISTREC décrivent une sensibilité et spécificité d'environ 100 %. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence car toutes les études n'ont pas fourni les données.

	Le test doit être acceptable par la population	Il n'y a pas d'information spécifique en France sur l'acceptation du test de TREC, mais le programme de dépistage néonatal est en général très bien accepté dans la population française avec très peu de refus.	
Le diagnostic	Investigations diagnostiques bien définies chez les personnes dont le test est positif et sur les choix disponibles pour ces individus	Si le test de TREC est positif, la confirmation du diagnostic se fera par une numération de formule sanguine complète, une cytométrie de flux et une analyse génétique.	
Intervention	Connaissance d'une intervention efficace pour les patients identifiés précocement, avec la preuve qu'une intervention précoce apporte de meilleurs résultats qu'une intervention tardive	Le traitement est axé sur la prévention des infections et la restauration de la fonction immunitaire. Ainsi, les premières mesures consistent à isoler les patients, en évitant l'administration de vaccins à virus vivants atténués et en instaurant, le cas échéant, un traitement d'antibiothérapie prophylactique en attendant une greffe ou une thérapie génique. Les enfants dépistés à la naissance et greffés précocement, et en absence d'infection, montrent un bénéfice clinique comparés à ceux diagnostiqués tardivement. La survie à 5 ans est supérieure à 94 % lorsque la greffe est réalisée avant 3,5 mois de vie et est réduite à 70 %-74 % quand elle est réalisée à un âge plus avancé (> 3,5 mois).	DICS : l'intervention a des limites, pas complètement convaincante sur le long terme. Si la greffe n'est pas réalisée rapidement et en l'absence d'infection, il n'y aura pas de bénéfice démontré du dépistage. Des antécédents d'infections ou l'existence d'une infection active au moment de la greffe peuvent abaisser le taux de succès à moins de 50 % (Pai 2014), (Haddad 2018). Si la greffe ne peut pas être réalisée dans un temps « idéal », l'intervention n'aura pas d'intérêt. Une fois que l'enfant est dépisté, le délai entre le diagnostic et la greffe, même raccourci, ne suffit pas toujours à éviter les infections à CMV. Il existe une incertitude sur la prise en charge des lymphopénies T non DICS : nature « très variable » de la prise en charge, ce qui peut avoir un impact sur l'efficacité du dépistage sans que l'on puisse pour le moment argumenter.
	Évidence scientifique de bonne qualité sur la diminution de la morbidité et de la mortalité	La littérature indique que la probabilité de réussite et de survie de la transplantation augmente si elle est réalisée avant 3,5 mois et dans la phase asymptomatique (sans infection), ce qui est un argument en faveur du dépistage à la naissance.	Les preuves de l'efficacité du dépistage néonatal du DICS sont de faible qualité et basées sur des études observationnelles. Seules des preuves indirectes d'un bénéfice existent. La période de suivi de la plupart des études est insuffisante pour évaluer la morbi-mortalité à long terme.
	Les avantages du programme de dépistage doivent dépasser les inconvénients (causés par le test, les procédures diagnostiques et les interventions)	Il y aurait des bénéfices directs chez les vrais positifs, chez lesquels la détection pré-symptomatique pourrait réduire la morbidité et la mortalité si la greffe est réalisée précocement. Il y aurait des bénéfices indirects pour les enfants atteints des lymphopénies T non DICS à qui l'on pourra proposer une prise en charge adaptée qui réduira la morbi-mortalité.	D'après le registre CEREDIH, un tiers des greffes sont réalisées avant 3,5 mois en France. Vu que la prise en charge semble être bonne, on ne peut pas estimer combien d'enfants vont réellement bénéficier de la mise en place de ce dépistage. Les preuves sont de faible qualité et parfois seules des preuves indirectes sont disponibles. Il n'y a pas assez d'informations disponibles sur les résultats à long terme de la détection précoce.

Évaluation médico-économique	Le DNN du DICS offre un rapport coût-efficacité avantageux par rapport à l'absence de DNN et au regard de ce que le financeur est disposé à payer pour cette intervention	La littérature suggère par des modélisations une efficacité du DNN du DICS, notamment celle réalisée par l'Université de Sheffield qui montre un RDCR inférieur à 20 000 QALY. Ces résultats sont robustes en analyse de sensibilité. Les résultats de RDCR issus de cette modélisation apparaissent transposables à la situation française. En effet, les données françaises disponibles ne diffèrent pas de façon significative des paramètres du modèle anglais.	Les incertitudes sur le ratio différentiel coût-résultat du dépistage sont liées aux incertitudes en termes d'impact des FP et de l'identification des lymphopénies T non DICS (histoire naturelle, nature et efficacité de la prise en charge), ce qui rejoint les incertitudes mentionnées dans les sections précédentes. En cas de transposabilité à la France du RDCR estimé au Royaume-Uni, il faudra également rester prudent en raison des incertitudes possibles en termes d'impact du taux de faux positifs et des conséquences de l'identification des lymphopénies T non DICS. Le DNN du DICS chez tous les nouveau-nés aura un impact budgétaire dans un contexte de ressources contraintes.
Organisation du dépistage	Plan de gestion et de contrôle du programme de dépistage et un ensemble de standards d'assurance qualité reconnus	Le programme national du DNN est bien organisé en France. Le contrôle qualité est prévu dans les standards du programme. Cependant, la faisabilité dans un délai contraint de toute la chaîne entre le moment de la transmission du buvard jusqu'à l'isolement prophylactique et la greffe doit être strictement prévue et contrôlée dans son ensemble. Une organisation très stricte et adaptée à ce dépistage est nécessaire.	L'organisation du DNN actuelle ne travaille pas « dans l'urgence ». La faisabilité questionne, notamment pour le buvard qui n'est pas transmis chaque jour au CRDN. Acheminement du buvard      Dans les 24 h Rendu du résultat            J 9 MAX Rappel parents 2d buvard    J 10 Résultat du 2d buvard        J 15 MAX Prise en charge médicale    J 30 MAX Greffe                            J 60
	Une dotation adéquate (personnel et équipements) doit être prévue avant le démarrage du programme du DNN	Concernant le dépistage : les CRDN sont bien organisés, il faudra seulement mettre des moyens en adéquation à cette nouvelle pathologie. Concernant le traitement : la filière de soins est organisée, il existe un maillage dans le territoire de spécialistes référents dans les CRDN.	Concernant le diagnostic : le rajout d'une nouvelle pathologie nécessitera une montée en puissance des laboratoires pour faire face à la mise en place d'une nouvelle technologie, et la formation du personnel. Attention au déploiement des moyens nécessaires. Attention cependant au nombre de faux positifs qui pourra avoir un impact sur le travail des laboratoires et des spécialistes pour confirmer ou infirmer le diagnostic. La réalisation de la greffe sans infection est une urgence vitale, si elle n'est pas réalisée dans le délai prévu, cela pourra compromettre le succès du programme.
Enjeux éthiques	Pour l'enfant dépisté	Le dépistage du DICS à la naissance permettrait de diminuer l'errance diagnostique des enfants atteints, et de poser un diagnostic rapidement, ce qui permettrait d'augmenter les chances de l'enfant d'être pris en charge rapidement et d'être greffé dans des bonnes conditions (sans infection) avec un impact positif sur la survie.	Le dépistage du DICS amène à la découverte des maladies non ciblées. Les enfants atteints de certaines de ces maladies se verront bénéficier du dépistage et donc du diagnostic précoce, sans traitement immédiat à proposer pour certains. Le dépistage du DICS entraînera des faux positifs, ce qui aura un impact certainement négatif pour la famille. Il est à souligner qu'il y aura plus de cas faux positifs et de cas de lymphopénies T transitoires que de cas du DICS avérés.
	Pour la famille des nouveau-nés	Le fait que le dépistage néonatal du DICS favorise le diagnostic d'anomalies génétiques chez d'autres membres de la famille permet d'informer le couple et ses apparentés sur leurs éventuels risques reproductifs.	
	Pour la société	S'agissant de maladies très rares, et sans une vraie stratégie de dépistage, elles ne seront jamais suffisamment connues. Leur dépistage pourrait permettre d'accroître la connaissance sur ces maladies en regroupant les données des registres au niveau international.	Le dépistage néonatal du DICS chez tous les enfants aura un impact budgétaire dans un contexte de ressources contraintes. Cependant, on peut supposer que la mise en place du DNN du DICS diminuera l'errance diagnostique, les hospitalisations et le décès des nourrissons. Même s'il peut paraître intuitif que la balance est positive, l'absence d'éléments ne permet pas de conclure.

## Table des figures

- Figure 1. Algorithme décisionnel de DEPISTREC validé en mai 2016 33
- Figure 2. Étude DEPISTREC, diagramme de décès dans l'algorithme du dépistage du DICS 49
- Figure 3. Étude DEPISTREC, diagramme de décès dans l'algorithme du dépistage du DICS 101

## Table des tableaux

- Tableau 1. Stratégie de recherche documentaire 18
- Tableau 2. Critères d'inclusion et d'exclusion d'articles d'évaluation 19
- Tableau 3. Classification internationale du DICS d'après l'*International Union of Immunological Societies*, 2020 (35) 24
- Tableau 4. Les « situations cliniques avec TRECs indétectables » d'après le *Clinical Laboratory Standards Institute*, 2013 (8) 25
- Tableau 5. Incidence du DICS et des lymphopénies T non DICS : principales publications de 2011 à 2021 26
- Tableau 6. Cas de DICS répertoriés dans le registre CEREDIH 27
- Tableau 7. Nombre de cas attendus en France par an pour 750 000 naissances 27
- Tableau 8. Résumé des caractéristiques de l'analyse par quantification des TRECs : âge au dépistage, seuil, test, d'après les programmes étrangers 30
- Tableau 9. Performances des algorithmes dans les études pilotes et programmes de dépistage néonatal du DICS à l'étranger 32
- Tableau 10. Taux de rappel 35
- Tableau 11. Taux de rappel de l'étude DEPISTREC 36
- Tableau 12. Critères diagnostiques du DICS typique, DICS atténué et syndrome d'Omenn d'après l'ESID, 2019 (70), Gaspar, 2021 (communication personnelle), Knight, 2020 (40) et le CLSI, 2013 (8) 38
- Tableau 13. Taux de survie en fonction de l'âge à la greffe 41
- Tableau 14. Mortalité en fonction de l'âge à la greffe et de l'existence d'une infection pré-greffe pour le DICS, données européennes (2010-2014) d'après le registre ESID (70) 44
- Tableau 15. Mortalité selon l'âge à la greffe et l'infection pré-greffe, données européennes pour le DICS (2010-2014) d'après le registre ESID (70) 44
- Tableau 16. Principaux résultats issus du registre CEREDIH 2014-2018 44
- Tableau 17. Survie globale/mortalité des patients ayant eu un diagnostic, greffés ou pas, CEREDIH (2014-2018) 45
- Tableau 18. Survie globale/mortalité selon la précocité de la greffe, CEREDIH (2014-2018) 46
- Tableau 19. Mortalité en fonction d'une infection pré-greffe, CEREDIH (2010-2018) 46



Tableau 20. Mortalité en fonction de l'âge à la greffe et d'une infection pré-greffe, CEREDIH (2010-2018)	46
Tableau 21. Délais de diagnostic et de prise en charge	47
Tableau 22. Durée d'hospitalisation selon la précocité de la greffe	47
Tableau 23. Détail des 62 lymphopénies T, DICS et non DICS (les lymphopénies < 1 500 LT/ $\mu$ L sont entre parenthèses)	48
Tableau 24. Caractéristiques des enfants du groupe « témoins », n = 28	49
Tableau 25. Synthèse comparative d'âge à la greffe et survie des enfants du groupe « dépistage » et « témoins »	51
Tableau 26. Taux de survie chez des enfants atteints du DICS-ADA et DICS-X1 traités par thérapie génique	53
Tableau 27. Frise chronologique de la mise en place du dépistage du DICS dans le monde	56
Tableau 28. Bilan du consortium nord-américain PIDTC (États-Unis et Canada) d'après Dorsey <i>et al.</i> , 2021 (32)	57
Tableau 29. Bilan du dépistage néonatal du DICS dans le Massachusetts (2008-2018) d'après Hale <i>et al.</i> , 2021 (46)	58
Tableau 30. Comparaison des évaluations économiques internationales	63
Tableau 31. Résultats des études de coûts réalisées sur données observationnelles	64
Tableau 32. Données de mortalité utilisées dans le modèle (analyse de référence, Brown <i>et al.</i> , 2011) (56)	67
Tableau 33. Analyses de sensibilité sur la mortalité pré et post-greffe d'après Bessey <i>et al.</i> , 2019 (29)	68
Tableau 34. Analyses de sensibilité sur le QALY d'après Bessey <i>et al.</i> , 2019 (29)	68
Tableau 35. Mise en parallèle des données entre Royaume-Uni et France (pour transposabilité)	70
Tableau 36. Résultats de l'analyse économique de l'étude DEPISTREC	73
Tableau 37. Délai de rendu du résultat de dépistage, diagnostic et prise en charge médicale	76
Tableau 38. Différence du taux de rappel entre les deux centres d'analyse DEPISTREC	77
Tableau 39. Nombre de cas attendus en France par an .....	79

## → Références bibliographiques

1. Centre national de coordination du dépistage néonatal. Programme national du dépistage néonatal. Rapport d'activité. Année 2019. Tours: CNCNDN; 2021.  
<http://depistage-neonatal.org/wp-content/uploads/2021/01/Rapport-Activite-2019.pdf>
2. Haute Autorité de Santé. Evaluation *a priori* de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France. Volet 2. Recommandation en santé publique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.  
[https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2866458/fr/evaluation-a-priori-de-l-extension-du-depistage-neonatal-a-une-ou-plusieurs-erreurs-innees-du-metabolisme-par-spectrometrie-de-masse-en-tandem-volet-2](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2866458/fr/evaluation-a-priori-de-l-extension-du-depistage-neonatal-a-une-ou-plusieurs-erreurs-innees-du-metabolisme-par-spectrometrie-de-masse-en-tandem-volet-2)
3. Ministère des solidarités et de la santé, Ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation. Plan national maladies rares 2018-2022. Paris: Ministère des solidarités et de la santé; 2018.  
[https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_national\\_maladies\\_rares\\_2018-2022.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_maladies_rares_2018-2022.pdf)
4. Haute Autorité de Santé. Evaluation *a priori* de l'extension du dépistage néonatal au déficit immunitaire combiné sévère (DICS). Feuille de route. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018.  
[https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2866980/fr/evaluation-a-priori-de-l-extension-du-depistage-neonatal-au-deficit-immunitaire-combine-severe-en-france-par-quantification-des-trecs-t-cell-receptor-excision-circles-feuille-de-route](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2866980/fr/evaluation-a-priori-de-l-extension-du-depistage-neonatal-au-deficit-immunitaire-combine-severe-en-france-par-quantification-des-trecs-t-cell-receptor-excision-circles-feuille-de-route)
5. Audrain M, Thomas C, Durand-Zaleski I. Protocole DEPISTREC : « Evaluation de l'utilité clinique et médico-économique du dépistage néonatal généralisé des Déficiences Immunitaires Combinées Sévères (DICS) par quantification des TRECs sur cartes de Guthrie ». Résultats à 18 mois de suivi. Nantes: Centre hospitalier universitaire; 2018.
6. World Health Organization, Wilson JM, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers n°34. Geneva: WHO; 1968.  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37650/1/WHO\\_PHP\\_34.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37650/1/WHO_PHP_34.pdf)
7. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Comment évaluer *a priori* un programme de dépistage ? Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine: ANAES; 2004.  
[https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_433375/fr/comment-evaluer-a-priori-un-programme-de-depistage](https://www.has-sante.fr/jcms/c_433375/fr/comment-evaluer-a-priori-un-programme-de-depistage)
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Newborn blood spot screening for severe combined immunodeficiency by measurement of T-cell receptor excision circles; approved guidelines. Wayne: CLSI; 2013.
9. Thomas C, Mirallié S, Pierres C, Dert C, Clément MC, Mahlaoui N, *et al.* Projet de mise en place du dépistage néonatal systématique des déficits immunitaires combinés sévères : présentation de l'étude DEPISTREC. Arch Pediatr 2015;22(6):646-52.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2015.03.001>
10. Thomas C, Mirallié S, Pierres C, Dert C, Mahlaoui N, Audrain M. Dépistage néonatal des déficits immunitaires combinés sévères : présentation de l'étude DEPISTREC. Rev Sage-Femme 2014;13(6):267-70.
11. Audrain M, Thomas C, Mirallie S, Bourgeois N, Sebille V, Rabetrano H, *et al.* Evaluation of the T-cell receptor excision circle assay performances for severe combined immunodeficiency neonatal screening on Guthrie cards in a French single centre study [letter]. Clin Immunol 2014;150(2):137-9.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2013.11.012>
12. Thomas C, Durand-Zaleski I, Frenkiel J, Mirallié S, Léger A, Cheillan D, *et al.* Clinical and economic aspects of newborn screening for severe combined immunodeficiency:

DEPISTREC study results. *Clin Immunol* 2019;202:33-9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2019.03.012>

13. Puck JM. Laboratory technology for population-based screening for severe combined immunodeficiency in neonates: the winner is T-cell receptor excision circles. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(3):607-16.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.01.032>

14. Buckley RH, Fischer A. Bone marrow transplantation for primary immunodeficiency diseases. Dans: Ochs H, Smith CI, Puck JM, ed. *Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Oxford University Press; 2007. p. 669-87.

15. Cavazzana-Calvo M, André-Schmutz I, Fischer A. Haematopoietic stem cell transplantation for SCID patients: where do we stand? *Br J Haematol* 2013;160(2):146-52.

<http://dx.doi.org/10.1111/bjh.12119>

16. Myers LA, Patel DD, Puck JM, Buckley RH. Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency in the neonatal period leads to superior thymic output and improved survival. *Blood* 2002;99(3):872-8.

<http://dx.doi.org/10.1182/blood.v99.3.872>

17. van der Burg M, Mahlaoui N, Gaspar HB, Pai SY. Universal newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID). *Front Pediatr* 2019;7:373.

<http://dx.doi.org/10.3389/fped.2019.00373>

18. Chan A, Scalchunes C, Boyle M, Puck JM. Early vs. delayed diagnosis of severe combined immunodeficiency: a family perspective survey. *Clin Immunol* 2011;138(1):3-8.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2010.09.010>

19. Chien YH, Chiang SC, Chang KL, Yu HH, Lee WI, Tsai LP, *et al.* Incidence of severe combined immunodeficiency through newborn screening in a Chinese population. *J Formos Med Assoc* 2015;114(1):12-6.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2012.10.020>

20. Kwan A, Church JA, Cowan MJ, Agarwal R, Kapoor N, Kohn DB, *et al.* Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California: results of the first 2 years. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(1):140-50.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.04.024>

21. Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK, *et al.* Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA* 2014;312(7):729-38.

<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.9132>

22. Castagnoli R, Delmonte OM, Calzoni E, Notarangelo LD. Hematopoietic stem cell transplantation in primary immunodeficiency diseases: current status and future perspectives. *Front Pediatr* 2019;7:295.

<http://dx.doi.org/10.3389/fped.2019.00295>

23. Fischer A, Hacein-Bey-Abina S, Cavazzana-Calvo M. Gene therapy of primary T cell immunodeficiencies. *Gene* 2013;525(2):170-3.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2013.03.092>

24. Stephan JL, Vlekova V, Le Deist F, Blanche S, Donadieu J, de Saint-Basile G, *et al.* Severe combined immunodeficiency: a retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients. *J Pediatr* 1993;123(4):564-72.

[http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)80951-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(05)80951-5)

25. Buckley RH, Schiff RI, Schiff SE, Markert ML, Williams LW, Harville TO, *et al.* Human severe combined immunodeficiency: genetic, phenotypic, and functional diversity in one hundred eight infants. *J Pediatr* 1997;130(3):378-87.

[http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(97\)70199-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(97)70199-9)

26. Amatuni GS, Currier RJ, Church JA, Bishop T, Grimbacher E, Nguyen AA, *et al.* Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California, 2010-2017. *Pediatrics* 2019;143(2):e20182300.

<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2018-2300>

27. University of Sheffield, UK National Screening Committee, Public Health England, Chilcott J, Bessey A, Leaviss J, *et al.* Cost-effectiveness of screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID) in the NHS Newborn Blood Spot Screening Programme. Sheffield: University of Sheffield; 2017.

[https://legacyscreening.phe.org.uk/policydb\\_download.php?doc=786](https://legacyscreening.phe.org.uk/policydb_download.php?doc=786)

28. University of Sheffield, UK National Screening Committee, Public Health England, Leaviss J,

Bessey A, de la Cruz C, *et al.* Systematic reviews of screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID) in the NHS Newborn Blood Spot Screening Programme: incidence, screening test characteristics and the effectiveness of treatments. Sheffield: University of Sheffield; 2017.

[https://legacyscreening.phe.org.uk/policydb\\_download.php?doc=788](https://legacyscreening.phe.org.uk/policydb_download.php?doc=788)

29. Bessey A, Chilcott J, Leaviss J, de la Cruz C, Wong R. A cost-effectiveness analysis of newborn screening for severe combined immunodeficiency in the UK. *Int J Neonatal Screen* 2019;5(3):28.

<http://dx.doi.org/doi:10.3390/ijns5030028>

30. Railey MD, Lokhnygina Y, Buckley RH. Long-term clinical outcome of patients with severe combined immunodeficiency who received related donor bone marrow transplants without pretransplant chemotherapy or post-transplant GVHD prophylaxis. *J Pediatr* 2009;155(6):834-40.e1.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.07.049>

31. Neven B, Leroy S, Decaluwe H, Le Deist F, Picard C, Moshous D, *et al.* Long-term outcome after hematopoietic stem cell transplantation of a single-center cohort of 90 patients with severe combined immunodeficiency. *Blood* 2009;113(17):4114-24.

<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-09-177923>

32. Dorsey MJ, Wright NA, Chaimowitz NS, Dávila Saldaña BJ, Miller H, Keller MD, *et al.* Infections in infants with SCID: isolation, infection screening, and prophylaxis in PIDTC centers. *J Clin Immunol* 2021;41(1):38-50.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10875-020-00865-9>

33. Dvorak CC, Cowan MJ, Logan BR, Notarangelo LD, Griffith LM, Puck JM, *et al.* The natural history of children with severe combined immunodeficiency: baseline features of the first fifty patients of the primary immune deficiency treatment consortium prospective study 6901. *J Clin Immunol* 2013;33(7):1156-64.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10875-013-9917-y>

34. International Union of Immunological Societies, Picard C, Gaspar HB, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, *et al.* International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on inborn errors of immunity. *J Clin Immunol* 2018;38(1):96-128.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10875-017-0464-9>

35. International Union of Immunological Societies, Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, *et al.* Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2020;40(1):24-64.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>

36. van der Spek J, Groenwold RH, van der Burg M, van Montfrans JM. TREC based newborn screening for severe combined immunodeficiency disease: a systematic review. *J Clin Immunol* 2015;35(4):416-30.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10875-015-0152-6>

37. International Union of Immunological Societies Expert Committee, Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, *et al.* The ever-increasing array of novel inborn errors of immunity: an interim update by the IUIS Committee. *J Clin Immunol* 2021;41(3):666-79.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10875-021-00980-1>

38. Griffith LM, Cowan MJ, Notarangelo LD, Puck JM, Buckley RH, Candotti F, *et al.* Improving cellular therapy for primary immune deficiency diseases: recognition, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(6):1152-60.e12.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.022>

39. Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, Dvorak CC, Puck JM, Logan BR, *et al.* Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(4):1092-8.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.044>

40. Knight V, Heimall JR, Wright N, Dutmer CM, Boyce TG, Torgerson TR, *et al.* Follow-up for an abnormal newborn screen for severe combined immunodeficiencies (NBS SCID): a Clinical Immunology Society (CIS) survey of current practices. *Int J Neonatal Screen* 2020;6(3):52.

<http://dx.doi.org/10.3390/ijns6030052>

41. International Union of Immunological Societies, Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Gaspar HB, *et al.* The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2018;38(1):129-43.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10875-017-0465-8>



42. International Union of Immunological Societies, Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, *et al.* Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *J Clin Immunol* 2020;40(1):66-81. <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-020-00758-x>
43. Chien YH, Yu HH, Lee NC, Ho HC, Kao SM, Lu MY, *et al.* Newborn screening for severe combined immunodeficiency in Taiwan. *Int J Neonatal Screen* 2017;3(3):16. <http://dx.doi.org/10.3390/ijns3030016>
44. Strand J, Gul KA, Erichsen HC, Lundman E, Berge MC, Trømborg AK, *et al.* Second-tier next generation sequencing integrated in nationwide newborn screening provides rapid molecular diagnostics of severe combined immunodeficiency. *Front Immunol* 2020;11:1417. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.01417>
45. Rechavi E, Lev A, Simon AJ, Stauber T, Daas S, Saraf-Levy T, *et al.* First year of Israeli newborn screening for severe combined immunodeficiency: clinical achievements and insights. *Front Immunol* 2017;8:1448. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2017.01448>
46. Hale JE, Platt CD, Bonilla FA, Hay BN, Sullivan JL, Johnston AM, *et al.* Ten years of newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID) in Massachusetts. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9(5):2060-7.e2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2021.02.006>
47. Argudo-Ramirez A, Martin-Nalda A, Marin-Soria JL, López-Galera RM, Pajares-Garcia S, González de Aledo-Castillo JM, *et al.* First universal newborn screening program for severe combined immunodeficiency in Europe. Two-years' experience in Catalonia (Spain). *Front Immunol* 2019;10:2406. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.02406>
48. Argudo-Ramírez A, Martín-Nalda A, González de Aledo-Castillo JM, López-Galera R, Marín-Soria JL, Pajares-García S, *et al.* Newborn screening for SCID: experience in Spain (Catalonia). *Int J Neonatal Screen* 2021;7(3):46. <http://dx.doi.org/10.3390/ijns7030046>
49. Zetterström RH, Barbaro M, Ohlsson A, Borte S, Jonsson S, Winiarski J, *et al.* Newborn screening for primary immune deficiencies with a TREC/KREC/ACTB triplex assay: a three-year pilot study in Sweden. *Int J Neonatal Screen* 2017;3(2):11. <http://dx.doi.org/10.3390/ijns3020011>
50. Barbaro M, Ohlsson A, Borte S, Jonsson S, Zetterström RH, King J, *et al.* Newborn screening for severe primary immunodeficiency diseases in Sweden: a 2-year pilot TREC and KREC screening study. *J Clin Immunol* 2017;37(1):51-60. <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-016-0347-5>
51. Health Partners Consulting Group, Williams L, Jackson G. Screening for SCID: literature review. Wellington: National Screening Unit; 2013. <https://www.nsu.govt.nz/system/files/resources/screening-severe-combined-immune-deficiency-literature-review.pdf>
52. Health Partners Consulting Group, Jackson G, Williams L. Cost-effectiveness of newborn screening for Severe Combined Immune Deficiency. A report prepared for the National Screening Unit. Wellington: National Screening Unit; 2014. <https://www.nsu.govt.nz/system/files/resources/cost-effectiveness-newborn-screening-severe-combined-immune-deficiency.pdf>
53. de Pagter AP, Bredius RG, Kuijpers TW, Tramper J, van der Burg M, van Montfrans J, *et al.* Overview of 15-year severe combined immunodeficiency in the Netherlands: towards newborn blood spot screening. *Eur J Pediatr* 2015;174(9):1183-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-015-2518-4>
54. Verbsky J, Thakar M, Routes J. The Wisconsin approach to newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(3):622-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.12.004>
55. Vogel BH, Bonagura V, Weinberg GA, Ballow M, Isabelle J, DiAntonio L, *et al.* Newborn screening for SCID in New York State: experience from the first two years. *J Clin Immunol* 2014;34(3):289-303. <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-014-0006-7>
56. Brown L, Xu-Bayford J, Allwood Z, Slatter M, Cant A, Davies EG, *et al.* Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening. *Blood* 2011;117(11):3243-6. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-08-300384>

57. de Felipe B, Olbrich P, Lucenas JM, Delgado-Pecellin C, Pavon-Delgado A, Marquez J, *et al.* Prospective neonatal screening for severe T- and B-lymphocyte deficiencies in Seville. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(1):70-7.  
<http://dx.doi.org/10.1111/pai.12501>
58. Verbsky JW, Baker MW, Grossman WJ, Hintermeyer M, Dasu T, Bonacci B, *et al.* Newborn screening for severe combined immunodeficiency; the Wisconsin experience (2008-2011). *J Clin Immunol* 2012;32(1):82-8.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10875-011-9609-4>
59. Kwan A, Hu D, Song M, Gomes H, Brown DR, Bourque T, *et al.* Successful newborn screening for SCID in the Navajo Nation. *Clin Immunol* 2015;158(1):29-34.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2015.02.015>
60. Morinishi Y, Imai K, Nakagawa N, Sato H, Horiuchi K, Ohtsuka Y, *et al.* Identification of severe combined immunodeficiency by T-cell receptor excision circles quantification using neonatal Guthrie cards. *J Pediatr* 2009;155(6):829-33.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.05.026>
61. Borte S, von Döbeln U, Fasth A, Wang N, Janzi M, Winiarski J, *et al.* Neonatal screening for severe primary immunodeficiency diseases using high-throughput triplex real-time PCR. *Blood* 2012;119(11):2552-5.  
<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-08-371021>
62. la Marca G, Canessa C, Giocaliere E, Romano F, Duse M, Malvagia S, *et al.* Tandem mass spectrometry, but not T-cell receptor excision circle analysis, identifies newborns with late-onset adenosine deaminase deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(6):1604-10.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.08.054>
63. Mallott J, Kwan A, Church J, Gonzalez-Espinosa D, Lorey F, Tang LF, *et al.* Newborn screening for SCID identifies patients with ataxia telangiectasia. *J Clin Immunol* 2013;33(3):540-9.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10875-012-9846-1>
64. Somech R, Lev A, Simon AJ, Korn D, Garty BZ, Amariglio N, *et al.* Newborn screening for severe T and B cell immunodeficiency in Israel: a pilot study. *Isr Med Assoc J* 2013;15(8):472-7.
65. Adams SP, Rashid S, Premachandra T, Harvey K, Ifederu A, Wilson MC, *et al.* Screening of neonatal UK dried blood spots using a duplex TREC screening assay. *J Clin Immunol* 2014;34(3):323-30.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10875-014-0007-6>
66. Lingman Framme J, Borte S, von Döbeln U, Hammarström L, Óskarsdóttir S. Retrospective analysis of TREC based newborn screening results and clinical phenotypes in infants with the 22q11 deletion syndrome. *J Clin Immunol* 2014;34(4):514-9.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10875-014-0002-y>
67. Comeau AM, Hale JE, Pai SY, Bonilla FA, Notarangelo LD, Pasternack MS, *et al.* Guidelines for implementation of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Inher Metab Dis* 2010;33(Suppl 2):S273-81.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-010-9103-9>
68. Kanegae MP, Barreiros LA, Mazzucchelli JT, Hadachi SM, Guilhoto LM, Acquesta AL, *et al.* Neonatal screening for severe combined immunodeficiency in Brazil. *J Pediatr* 2016;92(4):374-80.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.10.006>
69. Kanegae M, Bellesi N, dos Santos AM, Costa-Carvalho BT, Holanda SM, Genov IR, *et al.* Establishment of newborn screening for Scid/severe T lymphocytopenia in Sao Paulo [abstract]. *J Clin Immunol* 2014;34:392.  
<http://dx.doi.org/doi.org/10.1007/s10875-014-0013-8>
70. European Society for Immunodeficiencies. ESID Registry – working definitions for clinical diagnosis of PID. Freiburg: ESID; 2019.  
<https://esid.org/content/download/17141/463543/file/ESID%20Clin%20Crit%20omim%20orpha%20hpo%2011%202019fin.pdf>
71. Dorsey MJ, Dvorak CC, Cowan MJ, Puck JM. Treatment of infants identified as having severe combined immunodeficiency by means of newborn screening. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(3):733-42.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2017.01.005>
72. Thakar MS, Hintermeyer MK, Gries MG, Routes JM, Verbsky JW. A practical approach to newborn screening for severe combined immunodeficiency using the T cell receptor excision circle assay. *Front Immunol* 2017;8:1470.  
<http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2017.01470>



73. Genetic and Rare Diseases Information Center. Severe combined immunodeficiency [En ligne]. Gaithersburg: GARD; 2017. <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/7628/s-eve>
74. Antoine C, Müller S, Cant A, Cavazzana-Calvo M, Veys P, Vossen J, *et al.* Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968-99. *Lancet* 2003;361(9357):553-60. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)12513-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(03)12513-5)
75. Gennery AR, Slatter MA, Grandin L, Taupin P, Cant AJ, Veys P, *et al.* Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(3):602-10.e1-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.015>
76. Cipe FE, Dogu F, Aytakin C, Yuksek M, Kendirli T, Yildiran A, *et al.* HLA-haploidentical transplantations for primary immunodeficiencies: a single-center experience. *Pediatr Transplant* 2012;16(5):451-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3046.2012.01703.x>
77. Mazzolari E, Forino C, Guerci S, Imberti L, Lanfranchi A, Porta F, *et al.* Long-term immune reconstitution and clinical outcome after stem cell transplantation for severe T-cell immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(4):892-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.08.007>
78. Eapen M, Ahn KW, Orchard PJ, Cowan MJ, Davies SM, Fasth A, *et al.* Long-term survival and late deaths after hematopoietic cell transplantation for primary immunodeficiency diseases and inborn errors of metabolism. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(9):1438-45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2012.03.003>
79. Hassan A, Booth C, Brightwell A, Allwood Z, Veys P, Rao K, *et al.* Outcome of hematopoietic stem cell transplantation for adenosine deaminase-deficient severe combined immunodeficiency. *Blood* 2012;120(17):3615-24. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-12-396879>
80. Australian and New Zealand Children's Haematology Oncology Group, Australasian Bone Marrow Transplant Recipient Registry, Mitchell R, Nivison-Smith I, Anazodo A, Tiedemann K, *et al.* Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in primary immunodeficiency: a report from the Australian and New Zealand Children's Haematology Oncology Group and the Australasian Bone Marrow Transplant Recipient Registry. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(3):338-43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2012.11.619>
81. Hönig M, Albert MH, Schulz A, Sparber-Sauer M, Schutz C, Belohradsky B, *et al.* Patients with adenosine deaminase deficiency surviving after hematopoietic stem cell transplantation are at high risk of CNS complications. *Blood* 2007;109(8):3595-602. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-07-034678>
82. Schuetz C, Neven B, Dvorak CC, Leroy S, Ege MJ, Pannicke U, *et al.* SCID patients with ARTEMIS vs RAG deficiencies following HCT: increased risk of late toxicity in ARTEMIS-deficient SCID. *Blood* 2014;123(2):281-9. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-01-476432>
83. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Dvorak CC, *et al.* Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med* 2014;371(5):434-46. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1401177>
84. Patel JP, Puck JM, Srinivasan R, Brown C, Sunderam U, Kundu K, *et al.* Nijmegen breakage syndrome detected by newborn screening for T cell receptor excision circles (TRECs). *J Clin Immunol* 2015;35(2):227-33. <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-015-0136-6>
85. Clément MC, Mahlaoui N, Mignot C, Le Bihan C, Rabetrano H, Hoang L, *et al.* Systematic neonatal screening for severe combined immunodeficiency and severe T-cell lymphopenia: analysis of cost-effectiveness based on French real field data. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(6):1589-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.02.004>
86. Titman P, Pink E, Skucek E, O'Hanlon K, Cole TJ, Gaspar J, *et al.* Cognitive and behavioral abnormalities in children after hematopoietic stem cell transplantation for severe congenital immunodeficiencies. *Blood* 2008;112(9):3907-13. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-04-151332>

87. Giri N, Vowels M, Ziegler JB, Ford D, Lam-Po-Tang R. HLA non-identical T-cell-depleted bone marrow transplantation for primary immunodeficiency diseases. *Aust N Z J Med* 1994;24(1):26-30.
88. European Group for Bone Marrow Transplantation, European Society for Immunodeficiency, Bertrand Y, Landais P, Friedrich W, Gerritsen B, *et al.* Influence of severe combined immunodeficiency phenotype on the outcome of HLA non-identical, T-cell-depleted bone marrow transplantation. A retrospective European survey from the European Group for Bone Marrow Transplantation and the European Society for Immunodeficiency. *J Pediatr* 1999;134(6):740-8.
89. Cuvelier GD, Rubin TS, Wall DA, Schroeder ML. Long-term outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for ZAP70 deficiency. *J Clin Immunol* 2016;36(7):713-24.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10875-016-0316-z>
90. Cicalese MP, Ferrua F, Castagnaro L, Pajno R, Barzaghi F, Giannelli S, *et al.* Update on the safety and efficacy of retroviral gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *Blood* 2016;128(1):45-54.  
<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-01-688226>
91. Slatter MA, Rogerson EJ, Taylor CE, Galloway A, Clark JE, Flood TJ, *et al.* Value of bronchoalveolar lavage before haematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiency or autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant* 2007;40(6):529-33.  
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.bmt.1705776>
92. Touzot F, Moshous D, Creidy R, Neven B, Frange P, Cros G, *et al.* Faster T-cell development following gene therapy compared with haploidentical HSCT in the treatment of SCID-X1. *Blood* 2015;125(23):3563-9.  
<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-12-616003>
93. Teigland CL, Parrott RE, Buckley RH. Long-term outcome of non-ablative booster BMT in patients with SCID. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(8):1050-5.  
<http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2013.6>
94. Wahlstrom J, Patel K, Eckhert E, Kong D, Horn B, Cowan MJ, *et al.* Transplacental maternal engraftment and posttransplantation graft-versus-host disease in children with severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(2):628-33.e10.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.04.049>
95. Haddad E, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Prockop SE, *et al.* SCID genotype and 6-month posttransplant CD4 count predict survival and immune recovery. *Blood* 2018;132(17):1737-49.  
<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2018-03-840702>
96. Kohn DB, Hershfield MS, Puck JM, Aiuti A, Blincoe A, Gaspar HB, *et al.* Consensus approach for the management of severe combined immune deficiency caused by adenosine deaminase deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(3):852-63.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.024>
97. Rogers MH, Lwin R, Fairbanks L, Gerritsen B, Gaspar HB. Cognitive and behavioral abnormalities in adenosine deaminase deficient severe combined immunodeficiency. *J Pediatr* 2001;139(1):44-50.  
<http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2001.115023>
98. Hacein-Bey-Abina S, Pai SY, Gaspar HB, Armant M, Berry CC, Blanche S, *et al.* A modified gamma-retrovirus vector for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 2014;371(15):1407-17.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1404588>
99. Buckley RH, Schiff SE, Schiff RI, Markert ML, Williams LW, Roberts JL, *et al.* Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 1999;340(7):508-16.  
<http://dx.doi.org/10.1056/nejm199902183400703>
100. Abd Hamid IJ, Slatter MA, McKendrick F, Pearce MS, Gennery AR. Long-term outcome of hematopoietic stem cell transplantation for IL2RG/JAK3 SCID: a cohort report. *Blood* 2017;129(15):2198-201.  
<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-11-748616>
101. Primary Immune Deficiency Treatment Consortium, Rare Diseases Clinical Research Network. Severe combined immunodeficiency (SCID) [En ligne] 2019.  
<https://www.rarediseasesnetwork.org/spotlight/v9/i1/PIDTC>
102. Audrain M, Thomas C. Neonatal screening for SCID: the French experience. *Int J Neonatal Screen* 2021;7(3):42.

<http://dx.doi.org/10.3390/ijns7030042>

103. European Medicines Agency. Strimvelis. Assessment report. London: EMA; 2016.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/strimvelis-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/strimvelis-epar-public-assessment-report_en.pdf)

104. Charrier S, Lagresle-Peyrou C, Poletti V, Rothe M, Cédron G, Gjata B, *et al.* Biosafety studies of a clinically applicable lentiviral vector for the gene therapy of Artemis-SCID. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2019;15:232-45.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.omtm.2019.08.014>

105. Alessandrini M, Krause KH, Speck RF, Pepper MS. Transplantation of gene-modified haematopoietic stem cells: application and clinical considerations. *S Afr Med J* 2019;109(8 Suppl 1):S65-S70.

<http://dx.doi.org/10.7196/SAMJ.2019.v109i8b.013910>

106. Dorsey MJ, Puck JM. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in the United States: lessons learned. *Immunol Allergy Clin North Am* 2019;39(1):1-11.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2018.08.002>

107. Gaspar HB, Aiuti A, Porta F, Candotti F, Hershfield MS, Notarangelo LD. How I treat ADA deficiency. *Blood* 2009;114(17):3524-32.

<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-06-189209>

108. Gaspar HB. A practical guide to implementing population newborn screening (NBS) for severe combined immunodeficiency (SCID). *Int J Neonatal Screen* 2017;3(4):29.

<http://dx.doi.org/doi.org/10.3390/ijns3040029>

109. Kohn DB, Gaspar HB. How we manage adenosine deaminase-deficient severe combined immune deficiency (ADA SCID). *J Clin Immunol* 2017;37(4):351-6.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10875-017-0373-y>

110. Chan K, Puck JM. Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(2):391-8.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2004.10.012>

111. Rozmus J, Junker A, Thibodeau ML, Grenier D, Turvey SE, Yacoub W, *et al.* Severe combined immunodeficiency (SCID) in Canadian children: a national surveillance study. *J Clin Immunol* 2013;33(8):1310-6.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10875-013-9952-8>

112. Somech R, Etzioni A. A call to include severe combined immunodeficiency in newborn screening program. *Rambam Maimonides Med J* 2014;5(1):e0001.

<http://dx.doi.org/10.5041/rmmj.10135>

113. Secretary's Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children, Health Resources and Services Administration. Newborn screening for severe combined immunodeficiency disorder. Rockville: HRSA; 2011.

<https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/advisory-committees/heritable-disorders/reports-recommendations/reports/newborn-screening-scid-report.pdf>

114. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zum beschluss des gemeinsamen bundesausschusses über eine änderung der kinder-richtlinie: screening von neugeborenen zur früherkennung von SCID. Tragende gründe. Berlin: G-BA; 2018.

[https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5425/2018-11-22\\_Kinder-RL\\_SCID-Screening\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5425/2018-11-22_Kinder-RL_SCID-Screening_TrG.pdf)

115. Blom M, Bredius RG, Weijman G, Dekkers EH, Kemper EA, van den Akker-van Marle ME, *et al.* Introducing newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID) in the Dutch neonatal screening program. *Int J Neonatal Screen* 2018;4(4):40.

<http://dx.doi.org/doi:10.3390/ijns4040040>

116. Trück J, Prader S, Natalucci G, Hagmann C, Brotschi B, Kelly J, *et al.* Swiss newborn screening for severe T and B cell deficiency with a combined TREC/KREC assay: management recommendations. *Swiss Med Wkly* 2020;150:w20254.

<http://dx.doi.org/10.4414/smw.2020.20254>

117. Blom M, Bredius RG, Jansen ME, Weijman G, Kemper EA, Vermont CL, *et al.* Parents' perspectives and societal acceptance of implementation of newborn screening for SCID in the Netherlands. *J Clin Immunol* 2021;41(1):99-108.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10875-020-00886-4>

118. Gutierrez-Mateo C, Timonen A, Vaahtera K, Jaakkola M, Hougaard DM, Bybjerg-Grauholm J, *et al.* Development of a multiplex real-time PCR assay for the newborn screening of SCID, SMA, and XLA. *Int J Neonatal Screen* 2019;5(4):39.

<http://dx.doi.org/10.3390/ijns5040039>

119. Olbrich P, de Felipe B, Delgado-Pecellin C, Rodero R, Rojas P, Aguayo J, *et al.* Primer estudio piloto en España sobre el cribado neonatal de las inmunodeficiencias primarias: *TRECS* y *KRECS* identifican linfopenias T y B graves. *An Pediatr* 2014;81(5):310-7.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.08.002>

120. Brothers S, Sinclair J, Webster D, DeHora M, Dryland P. SCID newborn screening in New Zealand [abstract]. *Pathology* 2018;50(Suppl 1):S46.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pathol.2017.12.109>

121. Richards S, Gennery AR, Davies EG, Wong M, Shaw PJ, Peake J, *et al.* Diagnosis and management of severe combined immunodeficiency in Australia and New Zealand. *J Paediatr Child Health* 2020;56(10):1508-13.

<http://dx.doi.org/10.1111/jpc.15158>

122. Giżewska M, Durda K, Winter T, Ostrowska I, Ołtarzewski M, Klein J, *et al.* Newborn screening for SCID and other severe primary immunodeficiency in the Polish-German transborder area: experience from the first 14 months of collaboration. *Front Immunol* 2020;11:1948.

<http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.01948>

123. Thompson JR, Greenberg CR, Dick A, Jilkina O, Kwan L, Rubin TS, *et al.* Development of a population-based newborn screening method for severe combined immunodeficiency in Manitoba, Canada. *Int J Neonatal Screen* 2018;4(2):19.

<http://dx.doi.org/10.3390/ijns4020019>

124. Göngrich C, Ekwall O, Sundin M, Brodzski N, Fasth A, Marits P, *et al.* First year of TREC-based national SCID screening in Sweden. *Int J Neonatal Screen* 2021;7(3):59.

<http://dx.doi.org/10.3390/ijns7030059>

125. Delgado-Pecellín C, Álvarez Ríos AI, Bueno Delgado MD, Jiménez Jambrina MM, Quintana Gallego ME, Ruiz Salas P, *et al.* Resultados del cribado neonatal de Andalucía Occidental tras una década de experiencia. *Rev Esp Salud Publica* 2020;94:e202012174.

126. Bækvad-Hansen M, Adamsen D, Bybjerg-Grauholm J, Hougaard DM. Implementation of SCID screening in Denmark. *Int J Neonatal Screen* 2021;7(3):54.

<http://dx.doi.org/10.3390/ijns7030054>

127. Malvagia S, Funghini S, Della Bona M, Ombrone D, Mura M, Damiano R, *et al.* The successful inclusion of ADA SCID in Tuscany expanded newborn screening program [letter]. *Clin Chem Lab Med* 2021;59(10):e401-e4.

<http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2021-0307>

128. Puck JM. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. *Immunol Rev* 2019;287(1):241-52.

<http://dx.doi.org/10.1111/imr.12729>

129. Currier R, Puck JM. SCID newborn screening: what we've learned. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147(2):417-26.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.020>

130. van der Burg M. Need for uniform definitions in newborn screening for SCID: the next challenge for screeners and immunologists [commentary]. *Int J Neonatal Screen* 2021;7(3):52.

<http://dx.doi.org/10.3390/ijns7030052>

131. Kubiak C, Jyonouchi S, Kuo C, Garcia-Lloret M, Dorsey MJ, Sleasman J, *et al.* Fiscal implications of newborn screening in the diagnosis of severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2(6):697-702.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2014.05.013>

132. Buckley RH. The long quest for neonatal screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(3):597-604.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.12.964>

133. van der Ploeg CP, Blom M, Bredius RG, van der Burg M, Schielen PC, Verkerk PH, *et al.* Cost-effectiveness of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Eur J Pediatr* 2019;178(5):721-9.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00431-019-03346-3>

134. Institute of Health Economics. Newborn blood spot screening for galactosemia, tyrosinemia type I, homocystinuria, sickle cell anemia, sickle cell/beta-thalassemia, sickle cell/hemoglobin C disease, and severe combined immunodeficiency. Edmonton: IHE; 2016.

[https://www.ihe.ca/download/newborn\\_blood\\_spot\\_screening.pdf](https://www.ihe.ca/download/newborn_blood_spot_screening.pdf)

135. Ding Y, Thompson JD, Kobrynski L, Ojodu J, Zarbalian G, Grosse SD. Cost-effectiveness/cost-



- benefit analysis of newborn screening for severe combined immune deficiency in Washington state. *J Pediatr* 2016;172:127-35.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.01.029>
136. McGhee SA, Stiehm ER, McCabe ER. Potential costs and benefits of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Pediatr* 2005;147(5):603-8.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.06.001>
137. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care* 1997;35(11):1095-108.  
<http://dx.doi.org/10.1097/00005650-199711000-00002>
138. Dolan P. Aggregating health state valuations. *J Health Serv Res Policy* 1997;2(3):160-5.  
<http://dx.doi.org/doi.org/10.1177/135581969700200306>
139. Comité consultatif national d'éthique. Avis 129 « Contribution du Comité consultatif national d'éthique à la révision de la loi de bioéthique 2018-2019 ». Paris: CCNE; 2018.  
[https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/avis\\_129\\_vf.pdf](https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/avis_129_vf.pdf)
140. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. 6<sup>th</sup> ed. Oxford: Oxford University Press; 2008.
141. Pollitt RJ, Green A, McCabe CJ, Booth A, Cooper NJ, Leonard JV, et al. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. *Health Technol Assess* 1997;1(7).
142. Green JM, Hewison J, Bekker HL, Bryant LD, Cuckle HS. Psychosocial aspects of genetic screening of pregnant women and newborns: a systematic review. *Health Technol Assess* 2004;8(33).  
<http://dx.doi.org/10.3310/hta8330>
143. Moody L, Atkinson L, Kehal I, Bonham JR. Healthcare professionals' and parents' experiences of the confirmatory testing period: a qualitative study of the UK expanded newborn screening pilot. *BMC Pediatr* 2017;17:121.  
<http://dx.doi.org/10.1186/s12887-017-0873-1>
144. Timmermans S, Buchbinder M. Patients-in-waiting: living between sickness and health in the genomics era. *J Health Soc Behav* 2010;51(4):408-23.  
<http://dx.doi.org/10.1177/0022146510386794>
145. Hewlett J, Waisbren SE. A review of the psychosocial effects of false-positive results on parents and current communication practices in newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(5):677-82.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-006-0381-1>
146. Lipstein EA, Perrin JM, Waisbren SE, Prosser LA. Impact of false-positive newborn metabolic screening results on early health care utilization. *Genet Med* 2009;11(10):716-21.  
<http://dx.doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181b3a61e>
147. Faden R, Chwalow AJ, Holtzman NA, Horn SD. A survey to evaluate parental consent as public policy for neonatal screening. *Am J Public Health* 1982;72(12):1347-52.  
<http://dx.doi.org/10.2105/ajph.72.12.1347>
148. Holtzman NA, Faden R, Chwalow AJ, Horn SD. Effect of informed parental consent on mothers' knowledge of newborn screening. *Pediatrics* 1983;72(6):807-12.
149. Statham H, Green J, Snowdon C. Mothers' consent to screening newborn babies for disease [letter]. *BMJ* 1993;306(6881):858-9.  
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.306.6881.858-c>
150. Tluczek A, Mischler EH, Farrell PM, Fost N, Peterson NM, Carey P, et al. Parents' knowledge of neonatal screening and response to false-positive cystic fibrosis testing. *J Dev Behav Pediatr* 1992;13(3):181-6.
151. Kai J, Ulph F, Cullinan T, Qureshi N. Communication of carrier status information following universal newborn screening for sickle cell disorders and cystic fibrosis: qualitative study of experience and practice. *Health Technol Assess* 2009;13(57).  
<http://dx.doi.org/10.3310/hta13570>
152. Salm N, Yetter E, Tluczek A. Informing parents about positive newborn screen results: parents' recommendations. *J Child Health Care* 2012;16(4):367-81.  
<http://dx.doi.org/10.1177/1367493512443906>
153. Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique. *Journal Officiel* 2004;7 août 2004:14040.
154. Puck JM. Population-based newborn screening for severe combined

immunodeficiency: steps toward implementation. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.08.043>  
J Allergy Clin Immunol 2007;120(4):760-8.



# Participants

---

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail/lecture :

Agence de la Biomédecine (ABM),  
Agence Nationale de Santé Publique (ANSP)  
Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé (ANSM)  
Alliance Maladies Rares (AMR)  
Association des Epidémiologistes de Langue Française (ADELF)  
Association IRIS (Immunodéficience primitive, Recherche, Information, Soutien)  
Association Nationale des Sages-Femmes Libérales (ANSFL)  
CEREDIH-Centre de Référence des Déficits Immunitaires Héritaires  
Collectif Inter-associatif Autour de la Naissance (CIANE)  
Collège de la Médecine Générale (CMG)  
Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF)  
Collège National des Sage-femmes de France (CNSF)  
Fédération Nationale des Collèges de Gynécologie Médicale (FNCGM)  
MaRIH : FNSMR MARIH (filiale de santé maladies rares immunohématologie)  
Société Française de Biologie Clinique (SFBC)  
Société Française de Dépistage néonatal (SFDN)  
Société Française de Santé Publique (SFSP)  
Société Française de génétique humaine  
Société Française des Greffes de Moelle  
Société Française de médecine périnatale  
Société Française d'oncologie  
Société Française d'oncologie-pédiatrique  
Société Française de pédiatrie  
Société Française de santé publique (SFSP)  
Société d'Hématologie Immunologie Pédiatrique  
Société Française d'hématologie-immunologie-oncologie  
Union nationale des associations familiales (UNAF)

## Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessous.

## Équipe projet HAS

Andrea LASSERRE, Adjoint au chef de service, SESPEV, DEAI (ex-SEESP, DEMESP), HAS, Saint-Denis

Pascale ZAGURY, chef de projet scientifique, SESPEV, DEAI (ex-SEESP, DEMESP), HAS, Saint-Denis

Et, en appui sur la partie économique : Salah GHABRI, chef de projet scientifique, SEM, DEAI, HAS, Saint-Denis

La recherche et la gestion documentaires ont été effectuées par Emmanuelle BLONDET, documentaliste, Sylvie LASCOLS et Yasmine LOMBRY, assistantes documentalistes, HAS, Saint-Denis

Sabrina MISSOUR et Aurore HERNIE, assistantes HAS

## Groupe de travail (experts)

Jean-Baptiste ARNOUX, pédiatre, hôpital Necker Enfants malades, Paris

Ségolène AYMÉ, médecin généticienne, Institut cerveau moelle, CHU la Pitié-Salpêtrière et Inserm US14 Information sur les maladies rares, Paris

Pierre-Yves BOELLE, ingénieur méthodologiste, Institut Pierre Louis épidémiologie et santé publique, UPMC, Paris

Guislaine CARCELAIN, médecin biologiste chef de service du laboratoire d'immunologie, CHU Robert Debré, Paris

Aude MARIE-CARDINE (BOBBIA), onco-immuno-pédiatre, CHU Rouen, Rouen

Régis COUTANT, pédiatre endocrinologue, CHU Angers, Angers

Marie-Ange EINAUDI, pédiatre éthicienne, CHU Marseille, Marseille (remplacée)

## Rapporteurs CEESP (recommandation)

Pierre HERTZ, Caisse nationale de santé, Luxembourg

Nicolas VINAY, chirurgien-dentiste, Montpellier

## Relecteurs

### RELECTURE INTERNE

Patricia MINAYA-FLORES, chef de service SESPEV, DEAI, HAS, Saint-Denis

Michèle MORIN-SURROCA, chef de service du SEESP, DEMESP, HAS, Saint-Denis

Anne DOUSSIN, adjointe à la chef de service évaluation économique et santé publique, HAS, Saint-Denis

Olivier SCEMAMA, adjoint à la chef du service SEESP, DEMESP, HAS, Saint-Denis

François FEILLET, pédiatre, chef de service de médecine infantile, CHU Nancy, Nancy

Benoît FLORKIN, pédiatre-immunologiste, CHR Citadelle, Liège, Belgique

Christophe MALCUS, pharmacien biologiste, CHU Lyon, Lyon

Marion MATHIEU, ingénieur biologiste éthicienne, CHU Marseille, Marseille

Souad MEHLAL, pharmacien biologiste, Laboratoire CERBA, Saint-Ouen-l'Aumône

Karine MENTION (MULLIEZ), pédiatre, CHU de Lille, Lille

Christine MORIN (ROBERT), sage-femme, CHU Bordeaux, Bordeaux

Guillaume NICOLAS, retraité (Engie), ancien président de l'Association IRIS, Paris

Aurore PÉLISSIER, docteur en sciences économiques, Université de Bourgogne, Dijon

Paul PÉREZ, médecin épidémiologiste-méthodologiste, informatique médicale, CHU Bordeaux, Bordeaux

Capucine PICARD, pédiatre et immunologiste responsable du laboratoire d'immunologie, CHU Necker, Paris

Damien SANLAVILLE, médecin biologiste généticien, service de cytogénétique, CHU Lyon, Lyon

Jean-Louis STEPHAN, immuno-pédiatre, chef de service d'immuno-hémato-pédiatrie, CHU Saint-Étienne

Pascale LEVY, référente en génétique, Agence de la biomédecine, ABM, Saint-Denis

Catherine FAUCHER, médecin, chef de pôle, Agence de la biomédecine, ABM, Saint-Denis

### RELECTURE EXTERNE

Julie LESSARD, coordinatrice scientifique, unité de dépistage des maladies chroniques, direction des services de santé et de l'évaluation des technologies, INESSS, Québec, Canada

Julie BRUNET, professionnelle scientifique – santé, unité de dépistage des maladies chroniques, direction des services de santé et de l'évaluation des technologies, INESSS, Québec, Canada

# Abréviations et acronymes

---

AA	Acides aminés
ABM	Agence de la biomédecine
ACIP	Comité consultatif de Taïwan sur les pratiques d'immunisation
ACMG	<i>American College of Medical Genetics</i>
ADA	Adénosine désaminase
ADELFI	Association des épidémiologistes de langue française
ADN	Acide désoxyribonucléique
AFDPHE	Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant
AMR	Alliance maladies rares
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament
ARN	Acide ribonucléique
BCG	Vaccin contre la tuberculose (bacille de Calmette et Guérin)
CCNE	Comité consultatif national d'éthique
CD4/CD8	Lymphocyte T4/LymphocyteT8
CEESP	Commission d'évaluation économique et santé publique
CEREDIH	Centre de référence déficits immunitaires héréditaires (registre)
CIM	Classification internationale des maladies
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CMV	Cytomégalovirus
CNCDN	Centre national de coordination du dépistage néonatal
CNOGF	Collège national des obstétriciens et gynécologues français
CNSF	Collège national des sages-femmes
CRDN	Centre régional de dépistage néonatal
CRM	Centre de référence des maladies rares
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
CVDI	Comité de validation des déclarations d'intérêts de la HAS
DBS	<i>Dried blood spot</i> (goutte de sang sur papier buvard)
DEAI	Direction de l'Évaluation et de l'Accès à l'innovation
DEMESP	Direction de l'Évaluation médicale, économique et de santé publique
DEPISTREC	Étude de dépistage du DICS par TREC
DGS	Direction générale de la Santé
DGS	Syndrome de Di George
DICS	Déficit immunitaire combiné sévère
DIC	Déficit immunitaire combiné

DIH	Déficit immunitaire héréditaire (ou DIP – Déficit immunitaire primitif)
DNN	Dépistage néonatal
EBM	<i>Evidence-Based Medicine</i> (médecine fondée sur les preuves)
EBV	Epstein-Barr virus
EIM	Erreur innée du métabolisme
<i>et al.</i>	<i>et alii</i> , et les autres
ESID	<i>European Society for Immunodeficiencies</i> (registry)
EUNENBS	<i>European Union Network of Experts on Newborn Screening</i>
EURORDIS	<i>European Organisation for Rare Diseases</i>
FMO	Fédération des maladies orphelines
FN	Faux négatifs
FP	Faux positifs
FSMR	Filière santé maladies rares
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
GT	Groupe de travail
GVHD	<i>Graf-Versus-Host Disease</i> (réaction du greffon contre l'hôte)
HCT	<i>Hematopoietic Cell Transplantation</i> (greffe de CSH = HCST)
HLA	<i>Human Leucocyte Antigen</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IC	Intervalle de confiance
ICER	<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> (RDCR en français)
Ig	Immunoglobuline
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec)
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IRIS	Immunodéficiences primitives recherche, information, soutien (association)
IUIS	<i>International Union of Immunological Societies</i>
KRECs	<i>Kappa deleting Recombination Excision Circles</i>
LT	Lymphocyte T ou lymphopénie T
MARIH	Filière de santé maladies rares immuno-hématologiques
MCAD	Déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne moyenne ( <i>Medium-Chain-Acyl-Coa déhydrogénase</i> ) = Acyl-Coa déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne
MMRD	<i>Mismatched Related Donor</i> (donneur apparenté non compatible)
MORD	<i>Matched Other Related Donor</i> (donneur apparenté compatible autre)
MSD	<i>Matched Sibling Donor</i> (donneur apparenté (fratrie) compatible)
µL	Microlitre
NBS	

NCIU	<i>Newborn Screening</i>
NGS	<i>Neonatal Intensive Care Unit</i>
NHS	<i>Next Generation Sequencing</i>
NIH	<i>National Health Service</i> (pour le Royaume-Uni) <i>National Institutes of Health (of the USA)</i>
NK	<i>Natural Killer</i>
NSC	<i>National Screening Committee (UK National Screening Committee – UK NSC)</i>
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
OS	<i>Omenn Syndrome</i>
OMS	Organisation mondiale de la santé
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> = PCR quantitative pour mesurer la quantité initiale d'ADN
PIDTC	<i>Primary Immune Deficiency Treatment Consortium</i> (USA + Canada)
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PNMR	Plan national maladies rares
PRME	Protocole de recherche (expérimental) médico-économique
qPCR	quantitative PCR
QALY	<i>Quality-Adjusted Life Year</i> : année de vie ajustée sur la qualité
QI	Quotient intellectuel
RDCR	Ratio différentiel coût-résultats = Ratio incrémental coût-efficacité (RICE, ICER en anglais)
RT-qPCR	PCR quantitative à partir d'un échantillon d'acide ribonucléique (ARN)
SA	Semaines d'aménorrhée
SE	Sensibilité
SACHDNC	<i>Secretary's Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children</i>
SD	
SCID	<i>Standard Deviation</i>
SCETIDE	<i>Severe Combined Immune Deficiency</i> (DICS en anglais) <i>Stem Cell Transplant in primary Immune Deficiency in Europe</i> (registre)
SEESP	Service d'évaluation économique et santé publique
SESPEV	Service d'évaluation en santé publique et d'évaluation en vaccins
SFBC	Société française de biologie clinique
SFCE	Société française de lutte contre les cancers et leucémies de l'enfant et de l'adolescent [fusion SFOP et deux groupes (traitement des leucémies et pédiatrie) de la SFGM]
SFDN	Société française du dépistage néonatal
SFGH	Société française de génétique humaine
SFGM	Société française des greffes de moelle
SFMP	Société française de médecine périnatale
SFO	Société française d'oncologie

SFOP	Société française d'oncologie pédiatrique
SFP	Société française de pédiatrie
SFSP	Société française de santé publique
SHIP	Société d'hématologie-immunologie pédiatrique
SNDS	Système national de données de santé
SP	Spécificité
TCR	<i>T-Cell Receptor</i> : récepteur du lymphocyte T
TRECs	<i>T-Cell Receptor Excision Circles</i>
UE	Union européenne
URD	<i>Unrelated Donor</i> (donneur non apparenté)
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive



