



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

SYNTHESE

Évaluation *a priori* de l'extension du dépistage néonatal au déficit immunitaire combiné sévère par la technique de quantification des TRECs en population générale en France

Validé par le Collège le 20 janvier 2022

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/ μL).

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/ μL). Cependant ce test détectera aussi d'autres lymphopénies profondes non DICS.

Tout test de dépistage TREC positif (< 21 copies TREC/ μL) 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 cytomégalo virus (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 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 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/μL) 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.

