

AVIS

Évaluation du statut de phosphorylation de STAT1 par cytométrie en flux

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation des médicaments et
des technologies à des fins de remboursement



Évaluation du statut de phosphorylation de STAT1 par cytométrie en flux

Rédaction
Chantale Provost

Coordination scientifique
Éric Potvin
Thomas Mortier

Direction
Mélanie Caron

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteure principale

Chantale Provost, Ph. D.

Coordonnateurs scientifiques

Éric Potvin, Ph. D.

Thomas Mortier, Pharm. D., M. Sc.

Directrice (jusqu'au 31 janvier 2024)

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., M.B.A.

Directrice

Mélanie Caron, Pharm. D., ICD.D

Repérage de l'information scientifique

Renaud Lussier, Ph. D., M.S.I.

Bin Chen, techn. docum.

Soutien administratif

Christine Lemire

Équipe de l'édition

Hélène St-Hilaire

Jean Talbot

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de

Gilles Bordage, révision linguistique

Traductions Alain Gélinas inc., révision
de la traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2024

ISBN 978-2-550-98204-3 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2024

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie, à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images ou figures peuvent être associées à des droits d'auteur spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Tout autre usage de cette publication, y compris sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à droitdauteur@inesss.gc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Statut de phosphorylation de STAT1 par cytométrie en flux. Avis rédigé par Chantale Provost. Québec, Qc : INESSS; 2024. 36 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Cliniciens consultés

Pour ce rapport, les cliniciens consultés sont :

D^r Hugo Chapdelaine, médecin spécialiste immunologue-allergologue, Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM)

D^r Guilhem Cros, médecin spécialiste immunologue-allergologue, CHUM

D^{re} Katherine D'Astous-Gauthier, médecin spécialiste immunologue-allergologue, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

D^r Louis Marois, médecin spécialiste immunologue-allergologue-pédiatre, CHU de Québec – Université Laval (CHU)

Déclaration d'intérêts

Pour l'ensemble des cliniciens consultés, les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs de l'INESSS.

Les personnes consultées ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêts en lien avec la présente évaluation.

Les auteurs et auteures de ce rapport déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de cet avis.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Les conclusions et les recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	IV
SIGLES ET ACRONYMES	VII
INTRODUCTION.....	1
1 MÉTHODE D'ÉVALUATION	3
1.1 Question décisionnelle	3
1.2 Questions d'évaluation	3
1.3 Données issues de la documentation scientifique et de la littérature grise	4
1.3.1 Stratégie de repérage de l'information et de la sélection des publications	4
1.4 Données contextuelles et expérientielles	5
1.5 Évaluation économique.....	5
1.6 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts.....	5
2 CONTEXTE D'ÉVALUATION.....	6
2.1 Problématique	6
3 DIMENSION SOCIOCULTURELLE	7
3.1 Recommandations des sociétés savantes et de groupes d'experts à l'égard des tests fonctionnels de STAT1.....	7
3.1.1 Perspective des cliniciens consultés.....	10
3.2 Contexte social et politique	10
4 DIMENSION POPULATIONNELLE.....	11
4.1 Les sous-catégories de dysfonctions de la phosphorylation de STAT1 et leurs conséquences	11
4.1.1 Les trois dysfonctionnements de STAT1.....	11
4.2 Diagnostic et traitement des dysfonctions dans la pSTAT1	12
4.2.1 Évaluation clinique standard.....	12
4.2.2 Algorithme clinique proposé	13
4.2.3 Traitements des dysfonctions de STAT1	13
4.3 Situation actuelle au Québec et besoins non comblés.....	14
5 DIMENSION CLINIQUE DE L'ÉVALUATION	15
5.1 Revue de la littérature.....	15
5.1.1 Validité clinique du test de pSTAT1	18
5.1.2 Utilité clinique du test de pSTAT1.....	22
6 DIMENSION ORGANISATIONNELLE ET ÉCONOMIQUE.....	24
6.1 Situation organisationnelle actuelle au Québec et au Canada concernant l'utilisation du test pSTAT1	24
6.1.1 Accessibilité au test pSTAT1 durant les dernières années au Canada	24
6.1.2 Sondage auprès des gestionnaires OPTILAB.....	24
6.1.3 Perspective des cliniciens consultés.....	25

6.2	Test comparateur de pSTAT1	26
6.3	Délais du temps de réponse proposé	26
6.4	Efficiences.....	27
6.4.1	Revue de la documentation scientifique économique.....	27
6.4.2	Efficiences de l'analyse de pSTAT1 selon l'INESSS.....	27
6.4.3	Perspective des cliniciens consultés.....	28
6.5	Analyse d'impact budgétaire	28
7	CONSTATS.....	31
7.1	Au regard de la dimension socioculturelle	31
7.2	Au regard de la dimension populationnelle.....	31
7.3	Au regard de la dimension clinique	32
7.4	Au regard des dimensions organisationnelle et économique	32
	RECOMMANDATION DE L'INESSS	33
	RÉFÉRENCES.....	34

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Questions d'évaluation	3
Tableau 2	Phénotypes associés aux dysfonctions de pSTAT1	8
Tableau 3	Publications des lignes directrices, recommandations et positions de sociétés savantes concernant le diagnostic des EII.....	9
Tableau 4	Publications sélectionnées sur la validité et l'utilité clinique du test fonctionnel de pSTAT1 dans le diagnostic des EII.....	16
Tableau 5	Validité clinique du test de phosphorylation de STAT1 dans les EII liées à un gain de fonction de la protéine	19
Tableau 6	Validité clinique des pertes de fonction de STAT1 de la littérature retenue.....	20
Tableau 7	Validité clinique de la détection des AA anti-IFN-γ neutralisants de la littérature retenue	21
Tableau 8	Impact budgétaire lié à l'introduction au <i>Répertoire</i> du test de pSTAT1 par cytométrie en flux.....	29

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Algorithme d'utilisation de l'analyse de pSTAT1	13
----------	---	----

RÉSUMÉ

Introduction

Une demande d'introduction d'une nouvelle analyse au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé *Répertoire*) a été transmise à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) à travers le mécanisme d'évaluation des nouvelles analyses de biologie médicale. Le mandat vise à évaluer la pertinence d'introduire le statut de phosphorylation de la protéine STAT1 par cytométrie en flux au *Répertoire*.

Méthodologie

L'évaluation a été réalisée selon l'approche basée sur l'appréciation globale de la valeur que l'Institut préconise dans son Énoncé de principes et fondements éthiques, et qui stipule qu'une intervention apporte de la valeur dans la mesure où son usage ou sa mise en place contribue à la triple finalité du système de santé et de services sociaux dans le contexte québécois. La démarche d'évaluation comprend une revue de la documentation scientifique, une recherche de la littérature grise et une consultation *ad hoc* menée auprès de cliniciens spécialisés en immunologie-allergologie pédiatrique et adulte. Une revue de la littérature économique a été réalisée concernant l'efficacité du statut de phosphorylation de STAT1 (pSTAT1). Une analyse d'impact budgétaire considérant les coûts liés à l'ajout au *Répertoire* de ce test a également été réalisée. Les coûts ont été projetés sur un horizon de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois. L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété et apprécié à l'aide d'une approche basée sur l'appréciation globale de la valeur définie selon cinq dimensions : socioculturelle, populationnelle, clinique, organisationnelle et économique. Les constats issus de cette démarche évaluative ont servi à guider les discussions et le processus d'analyse de la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement.

Contexte de l'évaluation

Les erreurs innées de l'immunité (EII), précédemment appelées déficits immunitaires primaires (DIP), sont un groupe de maladies génétiques qui se manifestent entre autres par une susceptibilité accrue aux infections récurrentes, atypiques, sévères ou chroniques, aux réactions allergiques, inflammatoires ou auto-immunes, aux insuffisances médullaires et à certains cancers. Ces maladies sont monogéniques et causées par des variants germinaux pathogènes qui entraînent la perte ou le gain de fonction d'un des gènes impliqués dans les EII. Plusieurs protéines sont impliquées dans les EII, telles que celles de la voie de signalisation JAK/STAT. La famille des STAT comprend sept membres : STAT1, 2, 3, 4, 5A, 5B et 6. Une perte de fonction de STAT1 peut être responsable d'une susceptibilité accrue aux infections mycobactériennes. Les mutations activatrices de *STAT1* provoquent un défaut de déphosphorylation qui se

manifeste cliniquement par de la candidose mucocutanée chronique et des manifestations auto-immunes systémiques.

Dimension socioculturelle

Plusieurs des sociétés savantes consultées s'étant positionnées sur le sujet recommandent le test du statut de pSTAT1 dans le diagnostic de certaines EII. Les cliniciens consultés sont aussi de cet avis. L'ajout éventuel d'un test fonctionnel comme celui de pSTAT1 est en concordance avec la Politique québécoise pour les maladies rares, *Pour une meilleure reconnaissance et prise en charge des personnes atteintes de maladies rares*, qui a été publiée en 2023. Cette politique vise à « optimiser l'accès à des soins et à des services de santé de qualité, sécuritaires, équitables, inclusifs et adaptés aux besoins particuliers des patients atteints de maladies rares, et culturellement sensibles ».

Dimension populationnelle

Les trois types de dysfonctions associés à la phosphorylation de la protéine STAT1 (le gain ou la perte de fonction et la présence d'autoanticorps anti-IFN- γ neutralisants) peuvent être détectés par le test de cytométrie en flux (CMF). Le traitement des dysfonctions de STAT1 inclut principalement des combinaisons d'antifongiques ou d'antibiotiques souvent à long terme, des greffes de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) et des inhibiteurs de la voie JAK/STAT. L'ajout du test de pSTAT1 au *Répertoire* contribuerait à la prise en charge rapide des patients et aiderait au choix de traitement, limitant ainsi l'errance médicale de ces patients. De plus, il permettrait de promouvoir la disponibilité du test et de standardiser les résultats obtenus.

Dimension clinique

Afin de documenter la validité et l'utilité clinique du test, huit articles ont été retenus, soit six documents sur les pertes et les gains de fonction de STAT1 et deux articles sur la présence d'autoanticorps anti-IFN- γ . Les données montrent que l'évaluation du statut de pSTAT1 contribue à détecter les défauts de la boucle d'amplification IL-12/IFN- γ , à valider les anomalies fonctionnelles de STAT1 et à identifier la présence d'autoanticorps neutralisants anti-IFN- γ chez les patients cliniquement suspectés de certaines EII. Il sert également à évaluer la fonctionnalité des variants de signification incertaine (VSI) obtenus après des analyses génétiques et aide à cibler les investigations génétiques. Enfin, certaines données montrent que le test pSTAT1 améliore la prise en charge des patients, notamment en ce qui concerne le recours à l'antibioprophylaxie, à l'immunomodulation ou à la GCSH.

Dimensions organisationnelle et économique

Le test de pSTAT1 est offert par la grappe Montréal-CHU Sainte-Justine depuis 2014. Il a été effectué entre 2014 et 2023 sous un code générique qui regroupe tous les tests de CMF associés à une valeur pondérée inférieure à celle estimée du test pSTAT1. Le laboratoire demandeur mentionne avoir la capacité d'effectuer la totalité des analyses

pour couvrir les besoins de toute la province et de faire face à une augmentation de la volumétrie, le cas échéant.

Selon les cliniciens consultés, la réalisation du test localement apporterait un gain de temps et un soutien pour l'interprétation des résultats. L'accès à d'autres tests comme celui du dosage de l'IL-12 devrait demeurer disponible via les envois hors Québec pour couvrir des besoins exceptionnels. Une réponse sera obtenue en 24 à 36 heures; ce délai est jugé adéquat par les cliniciens consultés.

L'efficience de l'analyse proposée ne peut être évaluée justement compte tenu du fait que les issues cliniques et les coûts ne peuvent être adéquatement mesurés ou approximés. Toutefois, l'introduction de l'analyse proposée au *Répertoire* devrait engendrer des économies d'environ 132 000 \$ au cours des trois premières années. Bien que le coût de cette analyse ne puisse être justifié par des écrits scientifiques ou une évaluation robuste, aucun signal n'indique que son utilisation, spécifique au contexte de certaines EII, pourrait constituer une utilisation non responsable des ressources. Le risque économique de son introduction est considéré comme très faible.

Conclusions

À la lumière des constats formulés ci-dessus, l'INESSS recommande l'introduction de l'analyse portant sur l'évaluation du statut de phosphorylation de STAT1 par cytométrie en flux au *Répertoire*, étant donné que :

- cette analyse est recommandée par les sociétés savantes et les cliniciens spécialisés dans le diagnostic de certaines erreurs innées de l'immunité;
- la littérature scientifique montre que le test permet la détection des dysfonctions de STAT1 et la vérification de la fonctionnalité des VSI. Il aide à la prise en charge adéquate des patients, afin de diminuer l'errance diagnostique souvent observée avec les maladies rares et d'offrir un traitement approprié rapidement;
- l'analyse est disponible depuis plus de dix années dans le réseau québécois de la santé et des services sociaux;
- le recours à l'analyse dans le contexte des EII constituerait une utilisation responsable des ressources;
- le risque économique de l'inscription de l'analyse au *Répertoire* est considéré comme étant très faible.

Le ou les laboratoires désignés devront satisfaire aux exigences de la norme ISO 15189.

SUMMARY

Evaluation of STAT1 Phosphorylation Status by Flow Cytometry

Introduction

The Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) has received a request to introduce a new assay to the *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (hereinafter referred to as the *Répertoire*), through the evaluation mechanism for new medical biology assays. The mandate is to evaluate the relevance of introducing the phosphorylation status of the STAT1 protein by flow cytometry into the *Répertoire*.

Methodology

The evaluation was conducted according to the overall value assessment approach advocated by the Institute in its Statement of Ethical Principles and Foundations, which stipulates that an intervention brings value insofar as its use or implementation contributes to the triple aim of the health and social services system in Quebec. The evaluation process included a review of the scientific literature, a grey literature search and an *ad hoc* consultation with clinicians specializing in pediatric and adult immunology-allergology. A review of the economic literature was conducted on the efficiency of STAT1 phosphorylation status (pSTAT1). A budget impact analysis was also conducted, considering the costs associated with adding this test to the *Répertoire*. Costs were projected over a three-year horizon from the perspective of the Quebec healthcare system. All scientific, contextual, and experiential data were interpreted and assessed using an approach based on an overall value assessment defined according to five dimensions: sociocultural, population-based, clinical, organizational, and economic. The findings of this evaluative approach were used to guide the discussions and analysis process of the Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à fins de remboursement.

Evaluation Context

Inborn errors of immunity (IEIs), previously known as primary immune deficiencies (PIDs), are a group of genetic diseases manifested by, among other things, increased susceptibility to recurrent, atypical, severe, or chronic infections, allergic, inflammatory, or autoimmune reactions, bone marrow failure and certain cancers. These diseases are monogenic and caused by pathogenic germline variants that result in the loss or gain of function of one of the genes involved in IEIs. Several proteins are involved in IEIs, such as those of the JAK/STAT signaling pathway. The STAT family comprises seven members: STAT1, 2, 3, 4, 5A, 5B and 6. Loss of STAT1 function may be responsible for increased susceptibility to mycobacterial infections. Activating mutations in *STAT1* cause a dephosphorylation defect that manifests clinically as chronic mucocutaneous candidiasis and systemic autoimmune manifestations.

Socio-Cultural Dimension

Several of the learned societies consulted on this subject recommend testing for pSTAT1 status in the diagnosis of certain IEIs. The clinicians consulted also share this opinion. The possible addition of a functional test such as pSTAT1 is in line with the *Politique québécoise pour les maladies rares, Pour une meilleure reconnaissance et prise en charge des personnes atteintes de maladies rares*, published in 2023. This policy aims to "optimize access to quality health care and services that are safe, equitable, inclusive, and adapted to the specific needs of culturally sensitive patients with rare diseases."

Population Dimension

The three types of dysfunctions associated with phosphorylation of the STAT1 protein (gain or loss of function and the presence of neutralizing anti-IFN- γ autoantibodies) can be detected by flow cytometry testing. Treatment of STAT1 dysfunction mainly includes often long-term combinations of antifungals or antibiotics, hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), and inhibitors of the JAK/STAT pathway. The addition of the pSTAT1 test to the *Répertoire* would contribute to the rapid management of patients and help in the choice of treatment, thus limiting medical wandering for these patients. It would also promote the availability of the test and standardize the results obtained.

Clinical Dimension

In order to document the validity and clinical utility of the test, eight papers were selected: six papers on loss and gain of function of STAT1 and two papers on the presence of anti-IFN- γ autoantibodies. The data show that evaluation of pSTAT1 status helps to detect defects in the IL-12/IFN- γ amplification loop, validate STAT1 functional abnormalities and identify the presence of neutralizing anti-IFN- γ autoantibodies in patients clinically suspected of certain IEIs. It is also used to assess the functionality of variants of uncertain significance (VUSs) obtained after genetic analysis and helps target genetic investigations. Finally, there is some evidence that pSTAT1 improves patient management, particularly regarding the use of antibiotic prophylaxis, immunomodulation, or HSCT.

Organizational and Economic Dimensions

The pSTAT1 test has been offered by the Montreal-CHU Sainte-Justine laboratories since 2014. It was performed between 2014 and 2023 under a generic code that groups together all flow cytometry tests associated with a weighted value lower than that estimated for the pSTAT1 test. The applicant laboratory states that it has the capacity to perform all the tests to cover the needs of the entire province, and to cope with any increase in volume.

According to the clinicians consulted, performing the test locally would save time and provide support in interpreting results. Access to other tests, such as the IL-12 assay, should remain available via shipments outside Quebec to cover exceptional needs. A response will be obtained within 24 to 36 hours; this timeframe is deemed adequate by the clinicians consulted.

The efficiency of the proposed analysis cannot be accurately evaluated, as clinical outcomes and costs cannot be adequately measured or approximated. However, the introduction of the proposed analysis to the *Répertoire* is expected to generate savings of approximately \$132,000 over the first three years. Although the cost of this analysis cannot be justified by scientific literature or robust evaluation, there are no indications that its use, specific to the context of certain IELs, might constitute an unaccountable use of resources. The economic risk of its introduction is considered very low.

Conclusions

Considering the above findings, the INESSS recommends the introduction of the analysis of STAT1 phosphorylation status by flow cytometry to the *Répertoire*, given that:

- This analysis is recommended by learned societies and clinicians specializing in the diagnosis of certain innate immune errors;
- the scientific literature shows that the test enables detection of STAT1 dysfunction and verification of VUS functionality. It helps to ensure that patients are properly managed, so as to reduce the diagnostic wandering often observed with rare diseases, and to offer appropriate treatment rapidly;
- analysis has been available for over ten years in the Quebec health and social services network;
- the use of analysis in the context of IELs would be a responsible use of resources;
- the economic risk of listing the analysis in the *Répertoire* is considered to be very low.

The designated laboratory(ies) must meet ISO 15189 requirements.

SIGLES ET ACRONYMES

AA	Autoanticorps
AAAAI	American Academy of Allergy, Asthma & Immunology
AD	Autosomique dominant(e)
AR	Autosomique récessif(ve)
CHU	Centre hospitalier universitaire
CHUM	Centre hospitalier universitaire de Montréal
CMC	Candidose mucocutanée chronique
CMF	Cytométrie en flux
DIP	Déficits immunitaires primaires
dMNT	Mycobactéries non tuberculeuses disséminées
EIA	Test immuno-enzymatique (de l'anglais <i>enzyme immunoassay</i>)
EII	Erreurs innées de l'immunité
ELISA	Méthode immuno-enzymatique (de l'anglais <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
ESID	European Society for Immunodeficiencies
GCSH	Grefe de cellules souches hématopoïétiques
GOF	Gain de fonction (de l'anglais <i>gain of function</i>)
IDF	Immune Deficiency Foundation
IFN	Interféron
IFNGR	Récepteur de l'interféron gamma (de l'anglais <i>interferon gamma receptor</i>)
Ig	Immunoglobulines
IL	Interleukine
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IUIS	International Union of Immunological Societies
JAK	Janus kinase (de l'anglais <i>Janus activated kinase</i>)
LOF	Perte de fonction (de l'anglais <i>lost of function</i>)
MNT	Mycobactéries non tuberculeuses
MSMD	Susceptibilité mendélienne aux infections mycobactériennes (de l'anglais <i>mendelian susceptibility to mycobacterial disease</i>)
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
pMNT	Mycobactéries non tuberculeuses pulmonaires

pSTAT1	Phosphorylation de STAT1
OMS	Organisation mondiale de la santé
RIA	Radioimmunoessai (de l'anglais <i>radioimmunoassay</i>)
SEI	Spanish Society of Immunology
SEICAP-AEP	Spanish Society for Clinical Immunology, Allergology and Pediatric Asthma-Spanish Pediatric Association
SEIMC	Committee Spanish Society for Infectious Diseases and Clinical Microbiology
SEIP-AEP	Spanish Society for Pediatric Infectious Disease-Spanish Pediatric Association
STAT	Transducteur de signal et activateur de transcription
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VSI	Variants de signification incertaine
WB	Immunobuvardage de type western (de l'anglais <i>western blot</i>)

INTRODUCTION

Nature de la demande présentée à l'INESSS

La demande d'introduction d'une nouvelle analyse au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé *Répertoire*) a été effectuée par le laboratoire d'immunologie de la grappe Montréal-CHU Sainte-Justine et transmise à l'INESSS selon le mécanisme d'évaluation des nouvelles analyses de biologie médicale¹.

Cet avis a pour but de présenter au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) une recommandation relative à l'introduction au *Répertoire* d'une analyse par cytométrie en flux (CMF) qui permet de déterminer le statut de phosphorylation de la protéine STAT1 (pSTAT1) chez les patients suspectés de certaines erreurs innées de l'immunité (EII). Il est à noter que cette évaluation a été réalisée selon la perspective de tous les laboratoires publics de biologie médicale de la province.

Description de la demande

Demandeur	Grappe Montréal-CHU Sainte-Justine
Nom de l'analyse	Détermination du statut de phosphorylation de la protéine STAT1 par CMF
Objectif	Contribuer au diagnostic de certaines EII
Population cible	▪ Enfants et adultes qui présentent des infections mycobactériennes ou virales sévères ▪ Adolescents et adultes avec suspicion de production d'autoanticorps (AA) anti-IFN-γ ▪ Enfants et adultes avec une candidose mucocutanée chronique (CMC) ▪ Enfants et adultes avec un variant génétique confirmé dans le gène de <i>STAT1</i> ▪ Jeunes adultes et enfants présentant une interféronopathie dans laquelle un gain de fonction de STAT1 est suspecté ou prouvé génétiquement
Intervention proposée	Évaluation du statut de pSTAT1 ² par CMF au moyen d'un protocole maison de CMF à partir des cellules mononucléées du sang périphérique.
Comparateur	Pour les EII responsables d'infections sévères à mycobactéries, le test comparateur est le dosage de l'IL-12 induite par interféron gamma (ELISA) (code 20782). Cette procédure a été retirée du <i>Répertoire</i> en 2022-2023.

¹ Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Biologie médicale [site Web]. Disponible à : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/soins-et-services/biologie-medicale/> (consulté le 6 mars 2024).

² Il est à noter que, dans tout le document, l'abréviation pSTAT1 signifie « phosphorylation de la protéine STAT1 ».

Modalités, trajectoire de l'échantillon et temps de réponse	L'analyse est proposée pour une hiérarchie suprarégionale. Le temps de réponse avancé dans la demande initiale est de 24 à 36 heures. Un échantillon de sang périphérique est envoyé au laboratoire désigné et préparé pour l'analyse par CMF. Le laboratoire demande qu'un appel soit réalisé avant le prélèvement afin de planifier le test et le transport des échantillons.
Valeur pondérée	284,4 par analyse, dans le cas où le protocole développé par le laboratoire à l'origine de la demande est utilisé
Analyses prévues annuellement	Environ 40 analyses à l'échelle de la province, dont 10 à 20 % provenant de l'extérieur du Québec

1 MÉTHODE D'ÉVALUATION

L'évaluation a été réalisée selon l'approche basée sur l'appréciation globale de la valeur que l'Institut préconise dans son Énoncé de principes et fondements éthiques³, et qui stipule qu'une intervention apporte de la valeur dans la mesure où son usage ou sa mise en place contribue à la triple finalité du système de santé et de services sociaux (dimensions clinique, populationnelle et économique) dans le contexte québécois (dimensions organisationnelle et socioculturelle).

1.1 Question décisionnelle

Considérant la prise en charge des patients suspectés de présenter certaines erreurs innées de l'immunité (EII), est-ce que la détermination du statut de pSTAT1 par cytométrie en flux (CMF) est suffisamment pertinente pour être introduite au *Répertoire*?

1.2 Questions d'évaluation

La démarche d'évaluation comprend une revue rapide de la documentation scientifique, une recherche de la littérature grise et une consultation *ad hoc* menée auprès de cliniciens spécialisés en immunologie-allergologie pédiatrique et adulte. Les questions d'évaluation qui permettront de répondre au présent mandat sont présentées au [tableau 1](#).

Tableau 1 Questions d'évaluation

DIMENSIONS	QUESTIONS D'ÉVALUATION
Socioculturelle	Quelles sont les caractéristiques du contexte socioculturel entourant l'introduction au <i>Répertoire</i> de la détermination du statut de pSTAT1 par CMF?
Populationnelle	Dans quelle mesure la détermination du statut de pSTAT1 contribue-t-elle à un meilleur état de santé et de bien-être pour les populations ciblées dans un souci d'équité?
Clinique	Quelle est la performance clinique de la détermination du statut de pSTAT1 par CMF (valeur diagnostique, sensibilité, spécificité)?
	Quels sont les bénéfices cliniques anticipés de la détermination du statut de pSTAT1 chez les populations visées? L'analyse présente-t-elle un quelconque impact sur l'expérience de soins et la qualité de vie des patients?

³ https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuAdmin/INESSS-Enonce-de-principes-2021_VF.pdf.

DIMENSIONS	QUESTIONS D'ÉVALUATION
Organisationnelle	Quelles seraient les répercussions organisationnelles engendrées par l'introduction au <i>Répertoire</i> du test de pSTAT1 par CMF en ce qui concerne les procédés et structures administratives, les installations, les équipements, les compétences professionnelles, l'organisation des ressources hospitalières, médicales ou professionnelles, les protocoles cliniques, les modalités de suivi des patients, le temps de réponse, le transport des échantillons et la volumétrie d'analyses?
Économique	L'évaluation du statut de pSTAT1 est-elle une approche efficiente pour le diagnostic ou la prise en charge de certaines EII?
	Quel serait l'impact budgétaire lié à l'introduction au <i>Répertoire</i> d'un test permettant de déterminer le statut de pSTAT1?

1.3 Données issues de la documentation scientifique et de la littérature grise

1.3.1 Stratégie de repérage de l'information et de la sélection des publications

La stratégie de repérage a été élaborée en collaboration avec un conseiller en information scientifique (bibliothécaire) de l'INESSS. La recherche de la littérature scientifique a été menée en interrogeant les bases de données bibliographiques MEDLINE, Embase et certaines bases de données de la collection EBM Reviews, incluant Cochrane Database of Systematic Reviews, à l'aide de mots clés du vocabulaire libre et contrôlé (MeSH) (annexe A du document *Annexes complémentaires*).

La littérature grise a été recherchée sur les sites d'organisations d'intérêt ou de sociétés savantes afin d'y repérer des guides de pratique clinique, des consensus d'experts ou des énoncés de positions relatives à l'utilisation du statut de pSTAT1 chez les patients suspectés de certaines EII (annexe B du document *Annexes complémentaires*). Les références des documents retenus ont également été consultées afin de compléter la recherche documentaire. Les documents transmis par le laboratoire à l'origine de la demande initiale d'évaluation ont été consultés pour compléter la collecte d'informations.

Les critères de sélection et d'exclusion des publications figurent à l'annexe C du document *Annexes complémentaires*. La sélection des études (annexe D du document *Annexes complémentaires*) a été réalisée par une professionnelle scientifique. L'extraction des informations et des résultats d'intérêt a été réalisée par une professionnelle et vérifiée par le coordonnateur. Les tableaux d'extraction sont disponibles sur demande.

1.4 Données contextuelles et expérientielles

Afin de mobiliser les parties prenantes, des consultations *ad hoc* ont été réalisées auprès de cliniciens spécialisés en immunologie et allergologie adulte et pédiatrique. Les informations et les perspectives pertinentes pour l'évaluation sont résumées sous une forme narrative en exposant les principaux constats et incertitudes exprimés.

Parallèlement, l'INESSS a procédé à une consultation en ligne auprès des directeurs de grappes OPTILAB afin de brosser un portrait plus précis de l'offre de services actuelle pour la détermination du statut de pSTAT1 au Québec. Les questions constituant ce sondage sont présentées à l'annexe E du document *Annexes complémentaires*. Les résultats du sondage sont présentés au tableau E-1 du document *Annexes complémentaires*.

Les informations recueillies par ce sondage sont présentées comme sources supplémentaires de données contextuelles dans les sections prévues à cet effet.

1.5 Évaluation économique

Une revue rapide de la documentation scientifique a été effectuée afin de repérer des données relativement à l'efficience de la détermination du statut de pSTAT1 pour le diagnostic et la prise en charge de certaines EII. La stratégie de recherche documentaire figure à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*. Une analyse d'impact budgétaire considérant les coûts liés à l'ajout au *Répertoire* de ce test a également été réalisée. Ces coûts ont été projetés sur un horizon de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois.

1.6 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts

L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété et apprécié à l'aide d'une approche basée sur l'appréciation globale de la valeur définie selon cinq dimensions : socioculturelle, populationnelle, clinique, organisationnelle et économique. Les constats issus de cette démarche évaluative ont servi à guider les discussions et le processus d'analyse de la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement.

Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, toutes les personnes consultées ont rempli un formulaire de déclaration des conflits d'intérêts et de rôles, directs ou indirects, lesquels sont divulgués dans les pages liminaires de cet avis.

2 CONTEXTE D'ÉVALUATION

2.1 Problématique

Les erreurs innées de l'immunité (EII), précédemment appelées déficits immunitaires primaires (DIP), sont un groupe de maladies génétiques qui se manifestent entre autres par une susceptibilité accrue aux infections récurrentes, atypiques, sévères ou chroniques, aux réactions allergiques, inflammatoires ou auto-immunes, aux insuffisances médullaires et à certains cancers [Tangye *et al.*, 2020]. Les EII étaient traditionnellement considérées comme des maladies rares, affectant environ 1/10 000 à 1/50 000 naissances. Cependant, avec la découverte continue de nouvelles EII et l'amélioration de la définition des phénotypes cliniques, la prévalence collective de ces conditions est plus susceptible d'être autour de 1/1 000 à 1/5 000. Ces maladies sont monogéniques et causées par des variants germinaux pathogènes qui entraînent la perte ou le gain de fonction d'un des gènes impliqués dans les EII [Tangye *et al.*, 2020].

Les interférons (IFN) et les interleukines (IL) sont des familles de cytokines qui possèdent des propriétés antivirales, antiprolifératives et immunomodulatrices nécessaires au bon fonctionnement du système immunitaire [Xue *et al.*, 2023]. La voie de signalisation majeure et la mieux connue induite par les IFN est la voie JAK (*Janus Activated Kinase*) – STAT (*Signal Transducer and Activator of Transcription*). La famille des STATs comprend sept membres : STAT1, 2, 3, 4, 5A, 5B et 6. Un défaut de signalisation du récepteur de l'IFN- γ ou une perte de fonction de STAT1 peuvent être responsables d'une susceptibilité accrue aux infections mycobactériennes. Au contraire, les mutations activatrices de *STAT1* provoquent un défaut de déphosphorylation qui se manifeste cliniquement par de la candidose mucocutanée chronique et des manifestations auto-immunes systémiques [Asano *et al.*, 2023; Xue *et al.*, 2023]. Ainsi, la prise en charge adéquate de ces maladies requiert un diagnostic rapide des dysfonctions de cette protéine, afin de diminuer l'errance diagnostique souvent observée avec les maladies rares et d'offrir un traitement approprié rapidement. Une description plus détaillée des dysfonctions dans la phosphorylation de la protéine STAT1 (statut de pSTAT1) et leurs conséquences sont présentées dans la [section 4.1](#) de la dimension populationnelle.

L'évaluation du statut de pSTAT1 par cytométrie en flux⁴ est en fait un test fonctionnel, c'est-à-dire un test qui vise à déterminer si la protéine a toujours sa capacité de phosphorylation et de déphosphorylation [Beaufils *et al.*, 2021; Bitar *et al.*, 2017]. Afin de tester la déphosphorylation de STAT1, les cellules sont soumises à un traitement à la staurosporine (inhibiteur des tyrosines kinases) pour des périodes de déphosphorylation post-activation. De plus, le test est aussi utilisé pour vérifier si le défaut de signalisation de la voie JAK-STAT est causé par la présence d'autoanticorps anti-IFN- γ qui neutralisent l'IFN- γ (AA anti-IFN- γ) [Aoki *et al.*, 2018; Shima *et al.*, 2014]. Une description détaillée de la technique du test de pSTAT1 est présentée dans l'annexe F du document *Annexes complémentaires*.

⁴ La CMF est une technique de caractérisation individuelle, quantitative et qualitative, de cellules (ou de molécules) en suspension dans un liquide.

3 DIMENSION SOCIOCULTURELLE

3.1 Recommandations des sociétés savantes et de groupes d'experts à l'égard des tests fonctionnels de STAT1

Depuis 1970, un comité international d'experts composé d'immunologistes cliniques pédiatriques et adultes, de cliniciens/scientifiques et de chercheurs en immunologie fondamentale – initialement piloté par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et maintenant par l'International Union of Immunological Societies (IUIS) – a fourni aux communautés cliniques et de recherche une mise à jour des causes génétiques et de la classification des erreurs innées de l'immunité [Tangye *et al.*, 2020]. Cette classification est une ressource pour les immunologistes et les généticiens qui cherchent à établir un diagnostic moléculaire des personnes atteintes de troubles immunologiques héréditaires et à examiner en détail les mécanismes cellulaires et moléculaires qui les sous-tendent. Au total, 485 erreurs innées de l'immunité sont reconnues et classées en plusieurs catégories. Le [tableau 2](#) présente un résumé des principaux phénotypes associés aux altérations du gène *STAT1* et autres conditions où le test fonctionnel de pSTAT1 est recommandé [Tangye *et al.*, 2020].

Tableau 2 Phénotypes associés aux dysfonctions de pSTAT1

MALADIE	GÈNE IMPLIQUÉ	HÉRÉDITÉ	CELLULES AFFECTÉES	DÉFICIENCE FONCTIONNELLE	CARACTÉRISTIQUES ASSOCIÉES
DÉFAUTS DE L'IMMUNITÉ INTRINSÈQUE ET INNÉE :					
SUSCEPTIBILITÉ MENDÉLIENNE AUX MALADIES MYCOBACTÉRIENNES (MSMD)					
Déficiences de STAT1 (LOF)	<i>STAT1</i>	AD	M + L	Signalisation de l'IFN-γ	Sensibilité aux mycobactéries et aux salmonelles
PRÉDISPOSITION À UNE INFECTION VIRALE GRAVE					
Déficiences de STAT1 (LOF)	<i>STAT1</i>	AR	L + autres	Réponses IFN-α/β et γ dépendantes de STAT1	Infections virales graves, sensibilité aux mycobactéries et aux salmonelles
PRÉDISPOSITION À LA CANDIDOSE MUCOCUTANÉE					
GOF de STAT1	<i>STAT1</i>	AD	T + B + M	Altération du développement des T productrices d'IL-17	CMC, divers champignons, bactéries et virus, auto-immunité (thyroïdite, diabète, cytopénies), entéropathie
MALADIES AUTO-IMMUNES :					
AUTO-IMMUNITÉ AVEC OU SANS LYMPHOPROLIFÉRATION					
Haplo-insuffisance <i>SOCS1</i>	<i>SOCS1</i>	AD	T circulantes diminuées; B mémoires « <i>switched</i> » diminuées	↑ pSTAT1, ↑ signature des interférons type I/II	Auto-immunité multisystémique sévère et précoce, cytopénies, PTI, AIHA, LES, GN, hépatosplénomégalie, psoriasis, arthrite, thyroïdite, hépatite, infections bactériennes récurrentes
MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES :					
CONDITIONS NON RELIÉES À L'INFLAMMASOME					
GOF de PSMB9	<i>PSMB9</i>	AD	Légère pancytopenie; L	↑ cytokines inflammatoires, enzymes hépatiques, IFN-α, pSTAT1 ; ↓ protéasome	Phénotype auto-inflammatoire sévère, exacerbation périodique; immunodéficience, phénocopie partielle du PRAAS

Source : Traduit et modifié de Tangye et ses collaborateurs [2020], sous licence gratuite CC BY 4.0 DEED Attribution 4.0 International (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). [Bousfiha *et al.*, 2018; Bonilla *et al.*, 2015].

Sigles et acronymes : AD : autosomique dominant; AIHA : anémie hémolytique auto-immune (de l'anglais *auto-immune haemolytic anaemia*); AR : autosomique récessif; CMC : candidose mucocutanée chronique; GN : glomérulonéphrite; IFN : interféron; IL : interleukine; L : leucocytes; LES : lupus érythémateux systémique; LOF : perte de fonction (de l'anglais *lost of function*); M : monocytes; MSMD : susceptibilité mendélienne aux maladies mycobactériennes (de l'anglais *mendelian susceptibility to mycobacterial disease*); PRAAS : syndrome auto-inflammatoire lié au protéasome (de l'anglais *proteasome-associated autoinflammatory syndrome*); PTI : purpura thrombopénique immunologique.

Selon la littérature repérée, les sociétés savantes s'étant positionnées sur le sujet recommandent l'utilisation des tests fonctionnels de pSTAT1 dans le diagnostic des EII [Chinn *et al.*, 2020; Cordero *et al.*, 2020; Seidel *et al.*, 2019; Buckley *et al.*, 2015]. Un résumé des recommandations recensées est présenté au [tableau 3](#). Les détails sur les différentes recommandations et lignes directrices émises par les organisations de santé à l'échelle internationale sont disponibles sur demande.

Tableau 3 Publications des lignes directrices, recommandations et positions de sociétés savantes concernant le diagnostic des EII

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	TITRE ET RECOMMANDATION
Chinn et ses collaborateurs [2020] États-Unis	<i>Diagnostic interpretation of genetic studies in patients with primary immunodeficiency diseases: A working group report of the Primary Immunodeficiency Diseases Committee of the <u>American Academy of Allergy, Asthma & Immunology</u></i> L'AAAAI mentionne que la validation fonctionnelle des protéines mutées devrait être utilisée, dans la mesure du possible, pour établir la pathogénicité des variants et leurs relations de cause à effet dans les EII. Les variants de perte de fonction et de gain de fonction, comme ceux de la protéine STAT1, devraient être investigués par les immunologues pour le diagnostic des EII.
Cordero et ses collaborateurs [2020] Espagne	<i>Diagnosis and management of patients with primary immunodeficiencies</i> Le document consensus de plusieurs sociétés espagnoles (SEIMC, SEI, SEIP-AEP, SEICAP-AEP) recommande que des tests fonctionnels, moléculaires et génétiques spécifiques au phénotype du patient soient réalisés lorsque les tests initiaux suspectent une immunodéficience primaire. Parmi ces tests nommés figurent notamment les statuts de phosphorylation de STAT1, STAT3 et STAT5.
Seidel et ses collaborateurs [2019] Europe	<i>The <u>European Society for Immunodeficiencies Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity</u></i> L'ESID appuie la vérification des pertes et gains de fonction de STAT1, notamment dans l'investigation diagnostique des EII en cas d'infections récurrentes causées par des mycobactéries, des CMC, des champignons ou des parasites.
Buckley et ses collaborateurs [2015] États-Unis	<i><u>Immune Deficiency Foundation Diagnostic & Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases</u></i> L'IDF conseille de recourir au test du statut de pSTAT1 par CMF conjointement aux analyses moléculaires pour le diagnostic des susceptibilités mendéliennes aux maladies mycobactériennes (MSMD) et de leurs défauts de signalisation de la boucle IL-12/IFN-γ.

Sigles et acronymes : AAAAI : American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; EII :erreurs innées de l'immunité; ESID : European Society for Immunodeficiencies; IDF : Immune Deficiency Foundation; SEI : Spanish Society of Immunology; SEICAP-AEP : Spanish Society for Clinical Immunology, Allergology and Pediatric Asthma-Spanish Pediatric Association; SEIMC : Committee Spanish Society for Infectious Diseases and Clinical Microbiology; SEIP-AEP : Spanish Society for Pediatric Infectious Disease-Spanish Pediatric Association.

3.1.1 Perspective des cliniciens consultés

Les quatre cliniciens spécialisés en immunologie rencontrés lors des consultations *ad hoc* ont été unanimes sur la pertinence de l'utilisation du test du statut de pSTAT1 dans le diagnostic des EII. De plus, il a été mentionné que le test est utilisé et reconnu internationalement pour le diagnostic des EII.

3.2 Contexte social et politique

La Politique québécoise pour les maladies rares, *Pour une meilleure reconnaissance et prise en charge des personnes atteintes de maladies rares*, a été publiée en 2023 [MSSS, 2023]. Cette politique vise à « optimiser l'accès à des soins et à des services de santé de qualité, sécuritaires, équitables, inclusifs et adaptés aux besoins particuliers des patients atteints de maladies rares, et culturellement sensibles ». L'ajout éventuel au *Répertoire* d'un test fonctionnel comme pSTAT1 répond donc aux objectifs énoncés dans cette politique.

4 DIMENSION POPULATIONNELLE

4.1 Les sous-catégories de dysfonctions de la phosphorylation de STAT1 et leurs conséquences

4.1.1 Les trois dysfonctionnements de STAT1

Les causes des dysfonctionnements de phosphorylation de STAT1 identifiés dans les EII sont regroupées en trois catégories : 1) les gains de fonction; 2) les pertes de fonction et 3) les autoanticorps anti-IFN- γ . Ces trois types de dysfonctionnements peuvent être détectés par la détermination du statut de pSTAT1 en CMF [Qiu *et al.*, 2022; Zhang *et al.*, 2021].

4.1.1.1 Le gain de fonction de STAT1

Les mutations hétérozygotes de type gain de fonction dans *STAT1* se manifestent cliniquement par la candidose mucocutanée chronique (CMC) et l'hypothyroïdie auto-immune. La CMC est une infection fongique récurrente des muqueuses par des champignons du genre *Candida*, et l'hypothyroïdie résulte d'une atteinte auto-immune. Les patients affectés développent aussi d'autres infections virales, bactériennes et fongiques et manifestations auto-immunes. Les mutations gain de fonction de *STAT1* sont la plupart du temps autosomiques dominantes et sont très pénétrantes [Converse et Kniffin, 2022]. L'âge médian d'apparition des symptômes est de 1 an. Plus d'une centaine de mutations ont été rapportées dans le monde. Le mécanisme moléculaire sous-jacent au gain de fonction implique une déphosphorylation altérée de STAT1 dans le noyau. Cette phosphorylation continue provoque donc une défaillance dans la réponse immunitaire contre les infections dépendantes de la voie de signalisation de l'IFN- γ (voir la figure G-1 dans l'annexe G du document *Annexes complémentaires*). Les taux de survie cumulatifs à 60 ans des personnes atteintes de ce type d'EII sont respectivement de 31 % et de 87 % selon que les manifestations de la maladie sont sévères ou non. Les patients atteints de la forme sévère sont traités par la greffe de cellules souches hématopoïétiques et les inhibiteurs de JAK [Okada *et al.*, 2020].

4.1.1.2 La perte de fonction de STAT1

Les mutations de type perte de fonction empêchent la phosphorylation de STAT1, ce qui réduit grandement la réponse immunitaire contre les infections virales et bactériennes intramacrophagiques (typiquement les mycobactéries) [McKusick et Kniffin, 2022; Gross et Kniffin, 2018]. La perte de fonction peut être due à une transmission autosomique dominante (AD) ou récessive (AR) [Gross, 2018; Gross et Kniffin, 2018]. La perte de fonction AR complète entraîne des infections potentiellement mortelles qui se manifestent au cours des premiers mois de la vie. La perte de fonction AD de *STAT1* affecte sélectivement la voie de l'IFN- γ , sans toucher la voie des IFN- α /IFN- β , et confère une prédisposition aux infections causées par des mycobactéries faiblement pathogènes

et un phénotype de CMC qui pourrait être confondu avec celui des mutations gain de fonction de *STAT1* (voir la figure G-2 dans l'annexe G du document *Annexes complémentaires*). Sa pénétrance est faible et son phénotype clinique est léger, avec un pronostic de guérison favorable [Gross et Kniffin, 2018].

4.1.1.3 La présence d'autoanticorps anti-interféron-gamma

La présence d'autoanticorps neutralisants dirigés contre l'IFN- γ provoque une inhibition de la phosphorylation de *STAT1*, entraînant une susceptibilité aux infections mycobactériennes récurrentes et/ou sévères (voir la figure G-3 dans l'annexe G du document *Annexes complémentaires*) [Qiu *et al.*, 2022; Chawansuntati *et al.*, 2021]. Les mycobactéries non tuberculeuses (MNT) constituent les agents pathogènes le plus fréquemment rencontrés [Qiu *et al.*, 2022; Lee *et al.*, 2019; Shima *et al.*, 2014]. Les autres pathogènes prédominants incluent le virus varicelle-zona, le champignon opportuniste *Talaromyces marneffe*⁵ et différentes espèces du genre *Salmonella*. Près de la moitié des patients sont infectés simultanément ou successivement par plusieurs agents pathogènes. La majorité des patients atteints sont des adultes, toutefois cette condition auto-immune peut aussi apparaître chez les adolescents. Avec les traitements antifongiques ou d'antibiotiques intensifs et prolongés, plus de la moitié des patients ne réussissent pas à obtenir une rémission ou vont éventuellement subir une récurrence. L'ajout d'un traitement immunosuppresseur et d'un inhibiteur de la voie JAK/STAT peut aider à la rémission et réduire le recours à l'antibiothérapie prolongée [Qiu *et al.*, 2022].

4.2 Diagnostic et traitement des dysfonctions dans la pSTAT1

4.2.1 Évaluation clinique standard

Comme mentionné plus tôt, les EII sont suspectées chez les enfants et les adultes ayant des infections récurrentes, de longue durée, graves ou inhabituelles, des dermatites sévères, des maladies auto-immunes, inflammatoires ou néoplasiques. Selon le consensus de plusieurs sociétés savantes espagnoles⁶, le diagnostic des EII devrait être effectué en tenant compte du phénotype clinique, de l'examen physique et des antécédents familiaux [Cordero *et al.*, 2020]. Une approche par étapes est recommandée puisqu'il s'agit d'une stratégie plus rentable pour le diagnostic des EII. La formule sanguine complète et les taux d'immunoglobulines devraient être obtenus en première ligne alors que les tests fonctionnels, moléculaires et génétiques devraient être réalisés en deuxième ligne et adaptés par des cliniciens spécialisés en EII.

⁵ *T. marneffe* cause des infections dans un contexte d'immunodéficience acquise dans les régions où le VIH est endémique.

⁶ Spanish Society of Immunology (SEI), Spanish Society for Clinical Immunology, Allergology and Pediatric Asthma-Spanish Pediatric Association (SEICAP-AEP), Committee Spanish Society for Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) et Spanish Society for Pediatric Infectious Disease-Spanish Pediatric Association (SEIP-AEP).

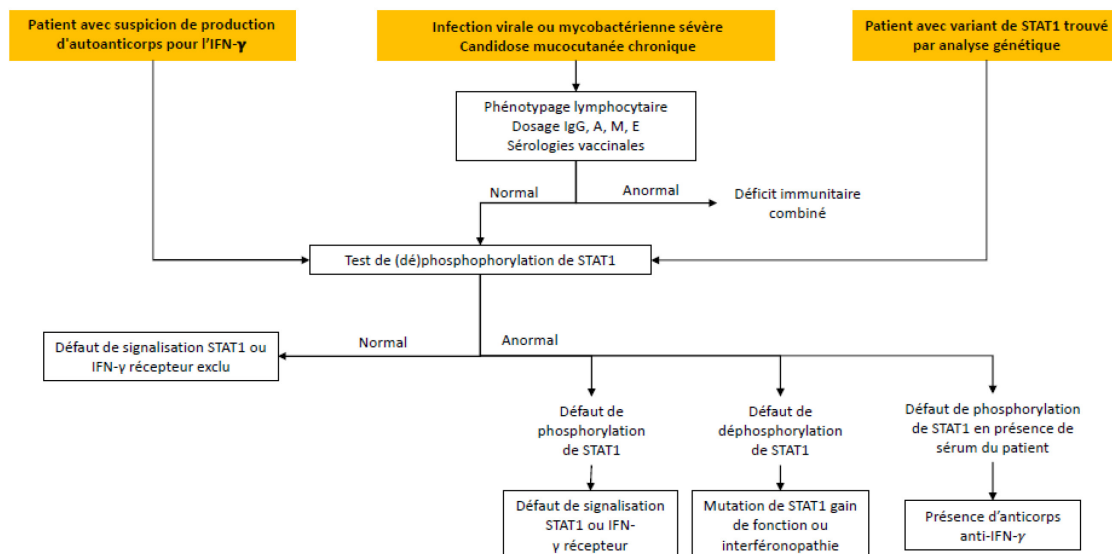
Le séquençage ciblé des gènes fortement suspectés sur la base des résultats cliniques et de laboratoire, l'utilisation d'un panel de gènes qui cible des présentations cliniques qui se chevauchent ou le séquençage de l'exome/génome entier en cas d'échec des méthodes précédentes sont des approches analytiques recommandées [Cordero *et al.*, 2020].

Les principales caractéristiques cliniques et de laboratoire à évaluer chez les patients suspectés d'être atteints d'EII sont résumées dans la figure H-1 de l'annexe H du document *Annexes complémentaires*.

4.2.2 Algorithme clinique proposé

L'algorithme clinique du test proposé par la grappe Montréal-CHU Sainte-Justine et approuvé par les cliniciens consultés est présenté dans la [figure 1](#).

Figure 1 Algorithme d'utilisation de l'analyse de pSTAT1



Source : Tiré du document intitulé *Annexe 7 Algorithme d'utilisation de l'analyse de (dé)phosphorylation de STAT1* fourni par le demandeur en date du 24 mars 2022.

4.2.3 Traitements des dysfonctions de STAT1

Les traitements sont surtout orientés vers les symptômes et comprennent l'utilisation prolongée d'une combinaison d'antifongiques ou d'antibactériens pour combattre et prévenir les infections opportunistes. Dans de plus rares cas, l'utilisation d'immunoglobulines polyvalentes et d'autres agents biologiques comme les IFN, les anti-TNF et les inhibiteurs spécifiques de JAK est possible. La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) et plus récemment la thérapie génique sont des traitements à visée curative [Zhang *et al.*, 2021].

4.3 Situation actuelle au Québec et besoins non comblés

Avant 2014, la grappe Montréal-CHU Sainte-Justine utilisait le test de la sécrétion de l'IL-12 induite par l'IFN- γ au moyen d'une mesure en ELISA. Le laboratoire a abandonné le test de dosage de l'IL-12 au profit du test de pSTAT1 parce qu'il permet un diagnostic plus précis, plus rapide et à moindre coût. Le test de pSTAT1 est actuellement réalisé sous un code générique du *Répertoire* attribué aux analyses CMF générales. Or, la valeur octroyée au test générique est bien inférieure à celle actuellement estimée pour le test pSTAT1, ce qui entraîne un déficit pour la grappe Montréal-CHU Sainte-Justine. Pour plus de détails, on peut consulter la [section 6](#) : Dimensions organisationnelle et économique.

Selon les cliniciens consultés, le test de pSTAT1 contribuerait à la prise en charge rapide des patients et aiderait au choix de traitement, tel que la GCSH et l'utilisation d'inhibiteurs des JAK, limitant ainsi le délai du diagnostic et l'errance médicale des patients.

Le besoin de santé est en partie comblé étant donné que le test est disponible depuis quelques années. Toutefois, les cliniciens consultés ont mentionné des problèmes récurrents liés à l'accessibilité au test et donc le recours aux envois hors Québec⁷. Cette difficulté d'accès engendre un sous-diagnostic de ces maladies. L'ajout au *Répertoire* permettrait de promouvoir la disponibilité du test et de standardiser les résultats obtenus.

⁷ Les envois hors Québec sont les tests diagnostiques envoyés dans des laboratoires à l'extérieur du Québec quand ils ne sont pas disponibles dans la province.

5 DIMENSION CLINIQUE DE L'ÉVALUATION

5.1 Revue de la littérature

Afin de documenter la validité et l'utilité clinique du test permettant de déterminer le statut de phosphorylation de la protéine STAT1 au moyen de la CMF, huit articles ont été retenus à la suite de la revue de la littérature. Six documents sur les pertes de fonction et les gains de fonction de STAT1 [Albuquerque *et al.*, 2023; Beaufils *et al.*, 2021; Lee *et al.*, 2019; Bitar *et al.*, 2017; Depner *et al.*, 2016; Lee *et al.*, 2014] et deux articles sur la présence d'autoanticorps anti-IFN- γ ont été sélectionnés [Aoki *et al.*, 2018; Shima *et al.*, 2014]. Le [tableau 4](#) présente la sélection.

Tableau 4 Publications sélectionnées sur la validité et l'utilité clinique du test fonctionnel de pSTAT1 dans le diagnostic des EII

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	TYPE DE PUBLICATION	VARIANTS DE <i>STAT1</i> OU AA ANTI-IFN- γ	TESTS UTILISÉS	TITRE, CONTEXTE CLINIQUE
LOF et GOF				
Albuquerque et ses collaborateurs [2023] Angleterre	Étude descriptive	6 cas avec variants de signification incertaine (VSI), 4 GOF connus et 16 contrôles sains	WGS ou panels ciblés pour les EII et CMF	<i>Practical challenges for functional validation of STAT1 gain of function genetic variants</i> Utilisation de la CMF pour vérifier les niveaux de pSTAT1 chez 6 patients présentant un VSI identifié par séquençage en raison d'une EII suspectée et d'un phénotype CMC avec ou sans infections bactériennes, virales ou mycobactériennes combinées et autres complications telles que la bronchiectasie, l'auto-immunité et les anomalies vasculaires.
Beaufils et ses collaborateurs [2021] Québec, Canada	Rapport de cas	1 STAT1 LOF déficit complet	WGS, WB, CMF	<i>Multicentric Castleman disease revealing complete signal transducer and activator of transcription 1 deficiency treated by JAK1/2 inhibition.</i> Description d'un cas d'un enfant de moins de 1 an avec phénotype compatible avec une maladie de Castleman multicentrique. Plusieurs épisodes de rash cutané et de fièvre prolongée répondant aux critères de la lymphohistiocytose hémophagocytaire. Une perte de fonction complète de STAT1 confirmée par séquençage et tests fonctionnels.
Lee et ses collaborateurs [2019] et Lee et ses collaborateurs [2014] Chine	Rapport de cas	5 GOF et 2 LOF <i>STAT1</i> (variant IFNGR1)	Sanger et WES, CMF	<i>2019 : Application of Flow Cytometry in the Diagnostics Pipeline of Primary Immunodeficiencies Underlying Disseminated Talaromyces marneffeii Infection in HIV-Negative Children</i> <i>2014 : Penicillium marneffeii infection and impaired IFN-γ immunity in humans with autosomal dominant gain-of-phosphorylation STAT1 mutations</i> Description de 7 patients pédiatriques atteints de <i>Talaromyces marneffeii</i> disséminée, négatifs VIH, référés pour un diagnostic génétique d'EII. La CMF confirme l'hyperphosphorylation et la déphosphorylation retardée de STAT1 permettant de diagnostiquer un gain de fonction de STAT1, tandis que l'absence de pSTAT1 sert à corroborer un déficit du récepteur de l'IFN- γ .

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	TYPE DE PUBLICATION	VARIANTS DE <i>STAT1</i> OU AA ANTI-IFN- γ	TESTS UTILISÉS	TITRE, CONTEXTE CLINIQUE
Bitar et ses collaborateurs [2017] Allemagne	Étude de validation	1 LOF autosomique récessive (AR) et 1 GOF	WB, séquençage, CMF	<i>Flow cytometric measurement of STAT1 and STAT3 phosphorylation in CD41 and CD81 T cells—clinical applications in primary immunodeficiency diagnostics</i> Utilisation de la CMF pour valider que les niveaux de pSTAT1 peuvent être rapidement vérifiés comparativement à d'autres techniques laborieuses. Deux patients avec DIP ont été sélectionnés afin d'avoir une représentativité clinique : infections opportunistes récurrentes et candidose.
Depner et ses collaborateurs [2016] International	Étude descriptive	5 cas avec des VSI, 3 GOF connus et 35 contrôles sains	Sanger, CMF	<i>The Extended Clinical Phenotype of 26 Patients with Chronic Mucocutaneous Candidiasis due to Gain-of-Function Mutations in STAT1</i> Utilisation de la CMF pour évaluer l'état de pSTAT1 chez 5 patients présentant un VSI de <i>STAT1</i> par séquençage en raison d'une CMC. La mesure de pSTAT1 par CMF a permis de confirmer la fonctionnalité des 5 VSI de <i>STAT1</i> .
AA anti-IFN-γ				
Aoki et ses collaborateurs [2018] Japon	Étude descriptive rétrospective	31 sujets taux accrus AA, 30 immunocompétents et 1 immunodéficient; tous avec des AA anti-IFN- γ neutralisants	CMF	<i>Clinical Significance of Interferon-γ Neutralizing Autoantibodies Against Disseminated Nontuberculous Mycobacterial Disease</i> Clarifier l'impact clinique des autoanticorps neutralisants anti-IFN- γ chez des patients avec infections mycobactériennes et infections aux mycobactéries non tuberculeuses disséminées (dMNT) au moyen du test pSTAT1.
Shima et ses collaborateurs [2014] Japon	Étude de validation de méthode CMF	4 patients avec AA anti-IFN- γ neutralisants et 7 contrôles sains	CMF	<i>Novel assay to detect increased level of neutralizing anti-interferon gamma autoantibodies in non-tuberculous mycobacterial patients</i> Validation et utilisation de la méthode de mesure du niveau de pSTAT1 en CMF pour déterminer la présence d'AA anti-IFN- γ neutralisants chez des patients présentant un phénotype dMNT sans preuve connue d'immunodéficiency.

Abréviations : AA : autoanticorps; AD : autosomique dominant(e); AR : autosomique récessif(ve); CMC : candidose mucocutanée chronique; CMF : cytométrie en flux; DIP : déficit immunitaire primaire; dMNT : mycobactéries non tuberculeuses disséminées; GOF : gain de fonction (de l'anglais *gain of function*); HIV : virus de l'immunodéficiency humaine (de l'anglais *human immunodeficiency virus*); IFN : interféron; IFNGR : récepteur de l'interféron gamma (de l'anglais *interferon gamma receptor*); JAK : Janus kinase; LOF : perte de fonction (de l'anglais *lost of function*); MNT : maladie à mycobactéries non tuberculeuses; MSMD : susceptibilité mendélienne aux infections mycobactériennes (de l'anglais *mendelian susceptibility to mycobacterial disease*); pMNT : mycobactéries non tuberculeuses pulmonaire; pSTAT1 : phosphorylation de STAT1; STAT1 : facteur de transcription transducteur de signal et activateur de transcription 1; VSI : variants de signification incertaine; WB : immunobuvardage de type western (de l'anglais *western blot*); WES : séquençage de l'exome entier (de l'anglais *whole exome sequencing*); WGS : séquençage du génome complet (de l'anglais *whole genome sequencing*).

5.1.1 Validité clinique du test de pSTAT1

5.1.1.1 Validité clinique pour les gains de fonction de STAT1

Afin d'apprécier la validité clinique du test de pSTAT1 dans le diagnostic des EII liées à un gain de fonction de la protéine, cinq études ont été retenues [Albuquerque *et al.*, 2023; Lee *et al.*, 2019; Bitar *et al.*, 2017; Depner *et al.*, 2016; Lee *et al.*, 2014]. Toutes les études ont été réalisées auprès de patients présentant un phénotype CMC, dont certains étaient connus pour avoir une mutation *STAT1* de type gain de fonction démontrée et d'autres suspectés en raison des manifestations cliniques ou à la suite d'une analyse génétique. Le test de pSTAT1 au moyen de la CMF a été utilisé pour clarifier le diagnostic et caractériser la pathogénicité de variants de signification incertaine.

Les cinq articles montrent que le test de pSTAT1 permet de confirmer une hyperphosphorylation ou une phosphorylation complète de STAT1 après une stimulation avec l'IFN- α ou l'IFN- γ (voir le [tableau 5](#) pour plus de détails). Les résultats de la CMF sont présentés, sous forme de figures tirées des articles retenus, à l'annexe I du document *Annexes complémentaires*. L'étude de Bitar et ses collaborateurs [2017] a également utilisé l'immunobuvardage de type western⁸ pour appuyer l'augmentation de la pSTAT1 observée.

Trois de ces publications présentent aussi des données montrant que le traitement à la staurosporine ne réussit pas à diminuer l'augmentation de pSTAT1 chez les mêmes patients, contrairement à ce qui est observé chez les patients sains, confirmant ainsi un défaut dans la déphosphorylation de STAT1 [Lee *et al.*, 2019; Bitar *et al.*, 2017; Lee *et al.*, 2014]. Il est à noter que le laboratoire demandeur utilise aussi la staurosporine afin de démontrer les gains de fonction de STAT1.

De plus, le test de pSTAT1 s'est également avéré adéquat pour confirmer ou infirmer une altération de la fonction associée à des variants génétiques de signification incertaine identifiés dans le gène de *STAT1* [Albuquerque *et al.*, 2023; Depner *et al.*, 2016].

⁸ De l'anglais *western blot*.

Tableau 5 Validité clinique du test de phosphorylation de STAT1 dans les EII liées à un gain de fonction de la protéine

[AUTEURS, ANNÉE]	POPULATION	STATUT GÉNÉTIQUE DE STAT1 (n)	RÉSULTATS
Albuquerque et ses collaborateurs [2023]	Enfants et adultes avec une CMC	GOF (n = 4) VSI (n = 6)	4 GOF connus et 5/6 VSI = augmentation significative de la pSTAT1 par rapport au contrôle sain (CS) (figures I-1A et B de l'annexe I du document <i>Annexes complémentaires</i>). 1/6 VSI = pSTAT1 normale, sans augmentation significative vs CS; ≠ fonctionnalité de STAT1 comme causalité de la CMC.
Lee et ses collaborateurs [2019] et Lee et ses collaborateurs [2014]	Enfants (4) et adulte (1) avec une CMC et infection <i>T. marneffe</i>	GOF (n = 5) LOF (n = 2)	5 GOF = hyperphosphorylation de STAT1 par IFN-α ou IFN-γ + déphosphorylation retardée de STAT1 en présence de staurosporine (figures I-2 et I-3 de l'annexe I du document <i>Annexes complémentaires</i>).
Bitar et ses collaborateurs [2017]	Patient avec une CMC Âge = non disponible	GOF (n = 1) LOF (n = 1)	1 GOF = hyperphosphorylation de STAT1 par IFN-α + déphosphorylation retardée de STAT1 en présence de staurosporine (figures I-4 (patient 2) et I-5 de l'annexe I du document <i>Annexes complémentaires</i>).
Depner et ses collaborateurs [2016]	Patients avec une CMC (n = 35) Âge : enfants et adultes	GOF (n = 3) VSI (n = 6)	9 patients sélectionnés pour analyse pSTAT1 sur 35 patients CMC; 3 GOF connus et 3/6 VSI = hyperphosphorylation de STAT1 après l'IFN-α, l'IFN-γ ou l'IL-27 (figure I-6 de l'annexe I du document <i>Annexes complémentaires</i>); 2/6 augmentation marginale de pSTAT1, tests fonctionnels supplémentaires nécessaires pour montrer l'effet de la mutation sur pSTAT1 (figure I-6 de l'annexe I du document <i>Annexes complémentaires</i>); 1/6 pSTAT1 normale, sans augmentation significative vs CS; ≠ fonctionnalité de STAT1 comme causalité de la CMC; - Réponses variables des patients selon la stimulation aux différentes cytokines.

Abréviations : CMC : candidose mucocutanée chronique; CMF : cytométrie en flux; GOF : gain de fonction (de l'anglais *gain of function*); IFN : interféron; LOF : perte de fonction (de l'anglais *lost of function*); MFI : intensité de fluorescence moyenne (de l'anglais *mean fluorescence intensity*); pSTAT1 : phosphorylation de STAT1; STAT1 : facteur de transcription transducteur de signal et activateur de transcription-1.

5.1.1.2 Validité clinique pour les pertes de fonction de STAT1

Pour évaluer la validité clinique du test de pSTAT1 dans le diagnostic des EII liées à une perte de fonction de la protéine, trois études de cas ont été retenues [Beaufils *et al.*, 2021; Lee *et al.*, 2019; Bitar *et al.*, 2017]. Toutes les études ont été réalisées auprès de patients présentant des manifestations inflammatoires importantes ou des infections récurrentes à des pathogènes opportunistes et dont certains étaient connus pour avoir une mutation *STAT1* de type perte de fonction démontrée à la suite d'une analyse génétique. Le test de pSTAT1 au moyen de la CMF a été utilisé pour clarifier le diagnostic et caractériser la pathogénicité de variants de signification incertaine selon le cas. La publication la plus récente décrit le cas d'une fillette de 6 mois atteinte de la maladie de Castleman multicentrique avec un déficit complet de STAT1 [Beaufils *et al.*, 2021]. Le deuxième article présente le cas d'un enfant de 12 mois atteint d'une infection par *Talaromyces marneffei* disséminée et d'une déficience AR du récepteur IFNGR1 et de sa sœur aînée qui a présenté une infection disséminée à *T. marneffei* à l'âge de 5 mois et est décédée d'une septicémie à *Salmonella* à l'âge de 11 mois [Lee *et al.*, 2019]. La troisième étude présente le cas d'un patient atteint d'infections récurrentes et d'une possible perte de fonction de STAT1 [Bitar *et al.*, 2017].

Les trois articles montrent que l'utilisation du test de pSTAT1 permet de confirmer la dysfonction de la protéine pSTAT1 après une stimulation avec l'IFN- α ou l'IFN- γ (voir le [tableau 6](#) pour plus de détails). Les résultats de la CMF sont présentés, sous forme de figures tirées des articles retenus, à l'annexe I du document *Annexes complémentaires*. De plus, il est à noter que l'impact du test sur la prise en charge des patients est couvert à la [section 5.1.2](#) : Utilité clinique du test de pSTAT1.

Tableau 6 Validité clinique des pertes de fonction de STAT1 de la littérature retenue

[AUTEURS, ANNÉE]	POPULATION	STATUT GÉNÉTIQUE DE STAT1 (n)	RÉSULTATS
Beaufils et ses collaborateurs [2021]	Maladie de Castleman multicentrique Âge = enfant < 1 an	LOF homozygote avec déficit complet (n = 1)	1 LOF = absence complète de pSTAT1 après IFN-γ vs contrôle sain (CS) (figure I-7 de l'annexe I du document <i>Annexes complémentaires</i>).
Lee et ses collaborateurs [2019]	Patients avec EII et infection <i>T. marneffei</i> Âge = enfants < 1 an	LOF (n = 2) variant IFNGR1 GOF (n = 5)	2 LOF = absence complète de pSTAT1 après IFN-γ vs CS, mais préservée après IFN-α (figure I-8 (CD14+) de l'annexe I du document <i>Annexes complémentaires</i>).
Bitar et ses collaborateurs [2017]	Patient avec infections récurrentes Âge = non disponible	LOF (n = 1) GOF (n = 1)	1 LOF = déficience presque totale de pSTAT1 après IFN-α vs CS (figure I-4C (patient 1) de l'annexe I du document <i>Annexes complémentaires</i>).

Abréviations : GOF : gain de fonction (de l'anglais *gain of function*); IFN : interféron; IFNGR : récepteur de l'interféron gamma (de l'anglais *interferon gamma receptor*); LOF : perte de fonction (de l'anglais *lost of function*); pSTAT1 : phosphorylation de STAT1; STAT1 : facteur de transcription transducteur de signal et activateur de transcription 1; *T. marneffei* : *Talaromyces marneffei*.

5.1.1.3 Validité clinique pour la présence d'AA anti-IFN-γ neutralisants

Afin de documenter la validité clinique du test de pSTAT1 dans l'évaluation de la capacité neutralisante des AA anti-IFN-γ, deux études du même groupe ont été retenues [Aoki *et al.*, 2018; Shima *et al.*, 2014]. La première étude constitue la validation de la méthode de CMF qui mesure le niveau de pSTAT1 et aide à détecter les patients porteurs d'AA anti-IFN-γ neutralisants [Shima *et al.*, 2014]. La deuxième est une étude observationnelle rétrospective multicentrique ayant recruté 331 patients adultes avec une infection mycobactérienne. Parmi ceux-ci, 50 présentaient un phénotype dMNT sans infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Par ailleurs, 31 des 138 patients qui montraient une augmentation du taux sérique des AA anti-IFN-γ avaient également une augmentation confirmée de la capacité de neutralisation de l'IFN-γ dans le sérum. La prévalence des patients avec des AA anti-IFN-γ neutralisants parmi l'ensemble des cas d'infection mycobactérienne était de 9,4 % (31/331). Il est à noter que les 31 patients présentant des AA anti-IFN-γ neutralisants étaient tous atteints de mycobactéries non tuberculeuses disséminées (dMNT) [Aoki *et al.*, 2018].

Les deux articles montrent que le test de pSTAT1 permet de vérifier l'effet neutralisant des AA anti-IFN-γ après une exposition à l'IFN-γ (voir le [tableau 7](#) pour plus de détails). De plus, les résultats de la CMF sont présentés, sous forme de figures tirées des articles retenus, à l'annexe I du document *Annexes complémentaires*.

Tableau 7 Validité clinique de la détection des AA anti-IFN-γ neutralisants de la littérature retenue

[AUTEURS, ANNÉE]	POPULATION	PRÉSENCE AA ANTI-IFN-γ (n)	RÉSULTATS
Aoki et ses collaborateurs [2018]	Infections dMNT Âge = 331 adultes	(n = 38)	31 positifs AA anti-IFN-γ neutralisant = absence de pSTAT1 vs patients sans AA anti-IFN-γ détectés (figure I-9 de l'annexe I du document <i>Annexes complémentaires</i>); 7 cas non neutralisant = pSTAT1 normale vs patients sans AA anti-IFN-γ détectés; donc déficience de STAT1 ≠ causalité de la dMNT dans ces 7 cas.
Shima et ses collaborateurs [2014]	Infections dMNT Âge = non disponible	(n = 4)	4 positifs AA anti-IFN-γ = absence de pSTAT1 après IFN-γ vs contrôles sains (figure I-10 de l'annexe I du document <i>Annexes complémentaires</i>).

Abréviations : AA : autoanticorps; dMNT : maladie à mycobactéries non tuberculeuses disséminées; IFN : interféron; pMNT : maladie à mycobactéries non tuberculeuses pulmonaire; ND : non disponible; pSTAT1 : phosphorylation de STAT1; STAT1 : facteur de transcription transducteur de signal et activateur de transcription 1.

5.1.2 Utilité clinique du test de pSTAT1

5.1.2.1 Utilité clinique du test de pSTAT1 pour le diagnostic des EII liées à STAT1 selon la littérature consultée

L'utilité clinique est discutée dans les sept articles retenus (voir le [tableau 4](#))

[Albuquerque *et al.*, 2023; Beaufls *et al.*, 2021; Lee *et al.*, 2019; Aoki *et al.*, 2018; Bitar *et al.*, 2017; Depner *et al.*, 2016; Shima *et al.*, 2014]. Il est toutefois à noter que les données d'utilité clinique utilisées sont limitées au suivi des cas cliniques décrits par les auteurs des études retenues.

5.1.2.1.1 Confirmer et préciser le diagnostic pour guider le traitement

L'utilité clinique du test fonctionnel de pSTAT1 la plus décrite dans la littérature concerne l'orientation du traitement qui découle de la confirmation et de la précision diagnostique d'une erreur innée de l'immunité. En effet, combiné aux analyses moléculaires, le statut de phosphorylation de pSTAT1 a permis de sélectionner un traitement approprié au patient. Dans les exemples cliniques présentés précédemment, un inhibiteur de JAK1/2, le ruxolitinib, a été utilisé chez une fillette atteinte de la maladie de Castleman multicentrique, menant à une rémission complète de sa maladie [Beaufls *et al.*, 2021]. Lee et ses collaborateurs [2019] présentent deux patients, un père et un fils, atteints d'infections fongiques récurrentes et chroniques avec les caractéristiques classiques de la CMC [Lee *et al.*, 2019]. Le diagnostic de pSTAT1 et le séquençage ont permis de confirmer la présence d'un gain de fonction de la protéine STAT1 chez ces deux patients et ont justifié l'utilisation d'un traitement de prophylaxie antifongique leur permettant de demeurer en bonne santé. De plus, dans le même article décrivant un autre cas, la confirmation d'une perte de fonction de STAT1 a permis d'instaurer un traitement en prophylaxie à base d'isoniazide, de rifampicine et d'itraconazole. Le jeune patient a pu ainsi reprendre ses activités quotidiennes normales [Lee *et al.*, 2019].

La confirmation de la présence d'AA anti-IFN- γ neutralisants permet de déterminer la prédisposition au développement d'une maladie à dMNT; ce diagnostic précis et précoce aide à mieux estimer le risque de récurrence et à établir une antibiothérapie à long terme préventive [Aoki *et al.*, 2018; Shima *et al.*, 2014].

5.1.2.1.2 Valider la fonctionnalité des VSI

Une autre utilité clinique à noter qui émerge de la littérature consultée est que le test fonctionnel de pSTAT1 permet de vérifier la pathogénicité de variants génétiques de signification incertaine dans le gène de *STAT1* [Albuquerque *et al.*, 2023; Depner *et al.*, 2016]. La validation qu'un VSI a bien un effet sur la perte ou le gain de fonction de la protéine STAT1 apporte une information diagnostique importante chez les patients suspectés d'une EII. En effet, huit nouveaux VSI de *STAT1* ont été démontrés comme ayant un impact fonctionnel, à l'aide du test de pSTAT1 par CMF [Albuquerque *et al.*, 2023; Depner *et al.*, 2016].

5.1.2.2 Perspective des cliniciens consultés

Les cliniciens consultés appuient l'utilisation du test de pSTAT1 pour le diagnostic des gains de fonction et des pertes de fonction de STAT1, incluant les dysfonctions des IFNGR1/2, ainsi que celui d'une suspicion de blocage de l'axe IFN- γ /IL-12 par des autoanticorps neutralisants anti-IFN- γ chez les patients atteints :

- de CMC;
- de susceptibilité aux infections mycobactériennes ou virales récurrentes ou sévères;
- d'interféronopathies dans lesquelles un gain de fonction de STAT1 est suspecté ou prouvé génétiquement.

De plus, la perspective des cliniciens consultés est en accord avec la littérature en ce qui concerne l'utilité clinique du test de pSTAT1. Le test permet :

- d'orienter les analyses moléculaires et de soutenir leur interprétation;
- de vérifier la fonctionnalité des VSI de *STAT1*;
- d'améliorer l'impact sur la prise en charge des patients principalement dans la détermination du traitement (antibioprophylaxie, immunothérapie ou GCSH);
- d'améliorer la qualité de vie des patients et leur santé;

6 DIMENSION ORGANISATIONNELLE ET ÉCONOMIQUE

6.1 Situation organisationnelle actuelle au Québec et au Canada concernant l'utilisation du test pSTAT1

6.1.1 Accessibilité au test pSTAT1 durant les dernières années au Canada

Le test de pSTAT1 est offert par le laboratoire d'immunologie de la grappe Montréal-CHU Sainte-Justine depuis 2014. Il a été effectué entre 2014 et 2023 sous le code du *Répertoire* 20978 : Marquage de surface ou intracellulaire (par marqueur). Ce dernier est un test générique qui permet de regrouper tous les tests de CMF qui n'ont pas de code précis au *Répertoire*. Il est classé dans la sous-section hémato-immunocytométrie et a une valeur pondérée inférieure à celle estimée du test pSTAT1, ce qui engendre un déficit pour la grappe Montréal-CHU Sainte-Justine chaque fois que le test est effectué. Plus de détails sont présentés à la [section 6.4](#) : Efficience.

Il est à noter que plusieurs bris de service pour le test de pSTAT1 par CMF ont été observés dans les dernières années dus à plusieurs enjeux, tels que l'indisponibilité de réactifs sur le marché canadien (entre 2020-2023) et le manque de personnel formé et disponible pour cette technique. Cette situation a fait que la majorité des tests demandés de pSTAT1 ont dû être envoyés hors Québec durant cette période.

Actuellement, le laboratoire demandeur estime avoir la capacité d'effectuer la totalité des analyses pour couvrir les besoins de toute la province et de faire face à une augmentation de la volumétrie, le cas échéant. En effet, son processus de réalisation a été validé, tant sur le plan technique (expertise scientifique et validation du test) que du point de vue logistique (réactifs, processus et organisation des ressources humaines), et les équipes/personnes spécialisées ont été formées. Notons aussi que la pénurie de réactifs est terminée.

6.1.2 Sondage auprès des gestionnaires OPTILAB

Afin de brosser un portrait plus précis de l'offre actuelle et des besoins à l'échelle provinciale du test fonctionnel du statut de pSTAT1, un court sondage a été transmis aux codirecteurs des grappes de laboratoires de la province (annexe E du document *Annexes complémentaires*). L'objectif de ce questionnaire était de savoir si leur laboratoire effectuait le statut de pSTAT1. S'il y avait lieu, des informations supplémentaires ont été demandées concernant notamment la méthode utilisée, le temps de réponse moyen et le nombre d'analyses réalisées annuellement. Lorsque les laboratoires n'offraient pas ce service, ils étaient invités à préciser s'ils effectuaient des envois dans d'autres laboratoires du réseau ou à l'extérieur de la province et s'ils souhaitaient ajouter cette analyse à leur offre de service. Les réponses récoltées lors de ce sondage se trouvent à l'annexe E du document *Annexes complémentaires*.

(tableau E-1). Aucune grappe OPTILAB autre que celle de Montréal-CHU Sainte-Justine n'effectue cette analyse localement et ne voit l'intérêt de l'ajouter à son offre de service pour le moment en raison de la faible volumétrie ou de l'absence des ressources nécessaires.

Il est à noter que, dans le sondage, seul le laboratoire serveur de la grappe de l'Estrie (CHUS – Hôpital Fleurimont) a répondu avoir envoyé un ou deux échantillons hors Québec, tandis que les grappes de la Capitale-Nationale et de Montréal-CHUM ont mentionné ne pas avoir fait d'envoi récemment, mais qu'ils utilisaient le service de la grappe Montréal-CHU Sainte-Justine le cas échéant. Toutefois, trois des cliniciens consultés ont dit avoir fait des envois hors Québec, entre deux et cinq échantillons chacun au cours des dernières années.

6.1.3 Perspective des cliniciens consultés

6.1.3.1 Conséquences envisagées de l'ajout du test au *Répertoire*

Certains des cliniciens consultés ont mentionné que le test de pSTAT1 était méconnu et donc potentiellement sous-utilisé. L'ajout du test au *Répertoire* permettrait une meilleure connaissance et un accès plus facile au test, en plus de réduire le temps et les ressources nécessaires pour planifier les envois hors Québec. De plus, les envois hors Québec peuvent être expédiés dans différents laboratoires diagnostiques, ce qui crée des différences relativement aux performances et à l'interprétation des résultats. Selon les cliniciens, le fait d'avoir accès au test localement sera donc une grande amélioration dans l'offre de service et dans la prise en charge des patients et amènera une uniformité provinciale. Il est à noter que le maintien d'un registre des tests effectués, incluant les conditions cliniques des cas, serait un outil apprécié pour les cliniciens. Cet outil permettrait un meilleur suivi de l'utilisation du test et l'amélioration continue des connaissances et du diagnostic des EII.

La possibilité de discuter avec les professionnels du laboratoire d'immunologie de la grappe Montréal-CHU Sainte-Justine a également été mentionnée comme un avantage important d'offrir le test pSTAT1 au Québec. L'interprétation des tests fonctionnels étant parfois plus difficile, la disponibilité des professionnels qui ont réalisé les tests aide au diagnostic. Cet avantage représente un atout significatif par rapport aux expéditions hors Québec, qui se limitent à des données brutes avec peu ou pas d'analyse.

6.1.3.2 Prescripteurs du test

Les prescripteurs du test de pSTAT1 devraient inclure les immunologues-allergologues et les immunologues, les rhumatologues, les généticiens, les infectiologues, les pédiatres et les internistes avec l'avis d'un immunologue.

6.1.3.3 Mécanisme de contrôle ou d'approbation des demandes

Aucun mécanisme de contrôle ou d'approbation des demandes n'est nécessaire selon les cliniciens consultés. Le test demande un appel de planification, qui inclut la description du contexte clinique et une organisation du transport avec le laboratoire d'immunologie de la grappe Montréal-CHU Sainte-Justine, ce qui en soi constitue un mécanisme de contrôle. L'utilisation du test sera donc indirectement contrôlée par le laboratoire.

6.1.3.4 Modalité d'administration du test

Les cliniciens consultés mentionnent que la trajectoire, le lieu, le système d'envoi, les jours spécifiques pour effectuer le prélèvement doivent être clairement établis par le laboratoire afin de donner des directives précises pour le succès de la réalisation du test.

6.2 Test comparateur de pSTAT1

Le test de pSTAT1 remplace présentement l'ancien test de la sécrétion de l'IL-12 induite par IFN- γ par dosage ELISA (code 20782). Cependant, il est à noter que le test du dosage de l'IL-12 permet d'évaluer l'intégrité de l'ensemble de la voie de signalisation allant du récepteur à l'IFN- γ jusqu'à la production d'IL-12 (donc entre autres IFNGR1, IFNGR2, JAK1, JAK2, STAT1, IRF8, IL12p40, IL12p35, SPPL2A), alors que l'analyse de pSTAT1 n'évalue que IFNGR1/2, JAK1/2 et STAT1. Selon les cliniciens consultés, le test du dosage de l'IL-12 resterait pertinent via les envois hors Québec pour certaines situations très rares dans lesquelles le test de pSTAT1 ne pourrait pas fournir de diagnostic ou à la suite d'un résultat négatif de pSTAT1. Selon les cliniciens consultés, un ou deux échantillons par année sont susceptibles d'être envoyés hors Québec. Toutefois, garder le test du dosage de l'IL-12 ne serait pas rentable à l'échelle provinciale, à cause de la faible demande et du coût relié au maintien d'un test ELISA par le laboratoire.

6.3 Délais du temps de réponse proposé

Le test de pSTAT1 est un test fonctionnel enzymatique qui demande la réception de l'échantillon dans une plage de temps restreinte. Le délai pour obtenir un résultat au test pSTAT1 par le laboratoire d'immunologie de la grappe Montréal-CHU Sainte-Justine est de 24 à 36 heures, ce qui répond aux besoins médicaux selon les cliniciens consultés. Une connaissance plus rapide du statut de pSTAT1 et un diagnostic plus précoce pourraient diminuer les coûts en ciblant les tests génétiques ultérieurs, réduisant ainsi les hospitalisations liées aux infections et permettant un meilleur diagnostic avec un traitement adapté. Cependant, l'envoi d'échantillons hors Québec peut prendre un à deux mois. Cela est particulièrement critique pour les infections mycobactériennes invasives chez les enfants hospitalisés en retardant la confirmation du diagnostic et donc la prise en charge. Un résultat rapide, en quelques jours, est important dans ces situations.

Un des cliniciens consultés souligne que, dans les maladies traitées avec une GCSH, il est préférable de réaliser la greffe le plus tôt possible. Retarder la greffe augmente le risque de rejet à cause de l'amplification des réactions du greffon contre l'hôte. En effet, les délais augmentent les risques de complications pré-greffes et de réactions du greffon contre l'hôte.

L'analyse de pSTAT1 doit être réalisée rapidement après la prise de sang. Les échantillons qui ne parviennent pas assez rapidement au laboratoire sont refusés et doivent être repris et réexpédiés; il s'agit d'un enjeu majeur lors de l'utilisation des envois hors Québec. L'analyse proposée par la grappe Montréal-CHU Sainte-Justine devrait faciliter les transferts d'échantillons entre établissements et ainsi réduire le nombre de refus d'échantillons. Les délais doivent donc être explicitement établis afin d'assurer la réussite de l'analyse.

6.4 Efficience

6.4.1 Revue de la documentation scientifique économique

Aucune étude évaluant l'efficience d'une analyse par pSTAT1 n'a été repérée par les stratégies de recherche documentaire qui figurent à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*. La documentation scientifique ne fournit donc pas d'orientation quant à la justification du coût de cette analyse par rapport à ses bénéfices cliniques.

6.4.2 Efficience de l'analyse de pSTAT1 selon l'INESSS

La valeur pondérée soumise par le demandeur pour l'analyse pSTAT1 est de 284,4.

L'INESSS ne peut évaluer l'efficience de l'analyse proposée. Ni les issues cliniques ni les coûts évités, dérivés des bienfaits d'une détection de pSTAT1 en temps opportun, ne peuvent être quantifiés adéquatement. Toutefois, ces bienfaits sont entre autres :

- d'établir le diagnostic fonctionnel du patient afin d'effectuer le choix et le suivi thérapeutique appropriés;
- de réduire les coûts en ciblant plus efficacement les tests génétiques ultérieurs ainsi que les besoins d'examen complémentaires;
- de possiblement limiter la survenue de complications graves;
- de réduire le nombre et la durée des hospitalisations.

De plus, la disponibilité locale du test permettrait de réduire les coûts en évitant les envois hors Québec, à l'origine de coûts de transport élevés (généralement par avion), car ils doivent être pris en charge rapidement en raison de la courte validité de l'échantillon sanguin. Ces envois sont responsables d'une hétérogénéité de réponse et donc de prise en charge entre les centres hospitaliers qui n'utilisent pas toujours le même laboratoire externe.

6.4.3 Perspective des cliniciens consultés

Le demandeur estime qu'il devrait y avoir près de 40 tests par an. Les cliniciens consultés confirment que ce nombre est approprié, bien que certains pensent qu'il pourrait y avoir une augmentation de la volumétrie jusqu'à 20 % dans les années suivant son introduction. En général, le test de pSTAT1 est réalisé une fois seulement pour le diagnostic des pertes de fonction, car il permet d'obtenir directement le résultat final. Toutefois, lors de la confirmation de la présence d'AA anti-IFN- γ ou dans les cas de gains de fonction de STAT1 traités avec un inhibiteur des JAK, des tests supplémentaires de pSTAT1 peuvent s'avérer nécessaires. De plus en plus d'articles scientifiques publiés dépeignent ce phénomène concernant les gains de fonction de STAT1 et leur traitement avec des inhibiteurs de JAK pour réduire l'hyperactivité de la protéine. Ils mentionnent la nécessité de faire au moins un autre test de pSTAT1 pour confirmer leur efficacité. Pour le suivi de la présence des AA anti-IFN- γ neutralisants, le titrage est crucial selon les cliniciens consultés. Des tests répétés, toutes les 6 à 12 semaines jusqu'à leur disparition, sont incontournables.

6.5 Analyse d'impact budgétaire

L'[analyse d'impact budgétaire](#) prend en considération les coûts liés à l'ajout potentiel au *Répertoire* du test de l'état de pSTAT1 pour l'évaluation des dysfonctions de STAT1 ou de la présence d'AA anti-IFN- γ neutralisants afin de diagnostiquer les patients suspectés de certaines EII. Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois.

L'analyse présente le différentiel de coûts entre deux scénarios, soit 1) le scénario *statu quo* selon lequel le test n'est pas introduit au *Répertoire* et 2) le nouveau scénario selon lequel il est ajouté. L'analyse repose sur des renseignements obtenus de diverses sources, y compris la consultation de cliniciens impliqués dans la prise en charge de patients atteints d'EII. Ses principales hypothèses se déclinent comme suit :

- Selon les informations fournies par le laboratoire demandeur, le test est déjà réalisé depuis 2014. Selon la situation actuelle, bien que leur coût repose sur une valeur pondérée de 284,4, ces tests sont réalisés sous un code générique de CMF du *Répertoire* : 20978 - *Marquage de surface ou intracellulaire (par marqueur)* dont la VP est de 10,30.
- Ce test remplace celui de la sécrétion l'IL-12 induite par IFN- γ dosé par ELISA (code 20782). Ce dernier a été retiré dans la version 2022-2023 des annexes du *Répertoire*. Il n'était plus demandé ni effectué depuis plusieurs années.
- Le nombre de tests réalisés ces dernières années (2014-2021) par le laboratoire d'immunologie de la grappe Montréal-CHU Sainte-Justine est d'environ 10 par année. Toutefois, les cliniciens consultés ont mentionné avoir fait des envois hors Québec durant cette période.
- Une fois le test inscrit au *Répertoire*, la volumétrie anticipée est de 40 tests par année en incluant 10 à 20 % d'échantillons provenant des autres provinces.

- Une hausse de la volumétrie est anticipée suivant l'inscription du test au *Répertoire*. Selon les cliniciens consultés, cette augmentation serait graduelle et d'au plus de 20 %. Cette croissance serait justifiée par une diffusion accrue de la disponibilité de ce test et principalement en lien avec le suivi des cas traités avec un inhibiteur des JAK. D'autres cliniciens estiment plutôt un maintien de la volumétrie actuelle, car l'offre de service serait bien connue. Pour les besoins de l'analyse de sensibilité, une augmentation de 20 % est présumée par l'INESSS, bien que l'ampleur de cette croissance demeure incertaine. Une autre analyse de sensibilité présentant une baisse de 10 % a été réalisée afin de mettre en évidence l'incertitude entourant ce paramètre étant donné qu'il s'agit de conditions médicales rares.
- Le coût de réalisation du test repose sur une valeur pondérée de 284,4.
- Le coût de réalisation du test lors d'un envoi hors Québec est de 1 366 USD, soit 1 844,11 \$. Ce coût n'inclut pas les frais de transport (généralement par avion).
- Les coûts liés à l'acquisition d'équipement n'ont pas été considérés dans l'analyse, étant donné que cette technologie est disponible dans le laboratoire d'immunologie de la grappe Montréal-CHU Sainte-Justine.
- Les frais d'honoraires des médecins impliqués dans l'interprétation du résultat du test, tout comme les coûts découlant des modalités de prélèvement, ont été exclus de l'analyse.

Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire figurent au [tableau 8](#).

Tableau 8 Impact budgétaire lié à l'introduction au *Répertoire* du test de pSTAT1 par cytométrie en flux

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario <i>statu quo</i>				
Nombre d'analyses ^a	40	40	40	120
Coûts	55 426 \$	55 426 \$	55 426 \$	166 278 \$
Nouveau scénario				
Nombre d'analyses ^b	40	40	40	120
Impact brut ^c	11 376 \$	11 376 \$	11 376 \$	34 128 \$
Impact net ^d	-44 050 \$	-44 050 \$	-44 050 \$	-132 150 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^e			-118 936 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^f			-158 581 \$

a Dans ce scénario, il est anticipé que la grappe Montréal-CHU Sainte-Justine continue de réaliser en moyenne 10 analyses annuellement (VP de 10,30 \$), les 30 autres tests seraient envoyés hors Québec (1 366 USD, soit 1 844,11 \$). À ceux-ci s'ajoutent des frais de transport par avion non calculés.

b Dans ce scénario, l'ensemble des tests seraient réalisés par la grappe Montréal-CHU Sainte-Justine (VP de 284,4).

c L'impact brut correspond aux coûts liés à la couverture publique de l'analyse.

d L'impact net correspond au différentiel du nouveau scénario dans lequel les analyses sont ajoutées au *Répertoire* et du scénario *statu quo* (sans l'ajout de l'analyse).

e Dans ce scénario, il est anticipé une baisse de 10 % du nombre annuel de tests (soit 36 par an).

f Dans ce scénario, il est anticipé une hausse de 20 % du nombre annuel de tests (soit 48 par an).

Selon les hypothèses retenues, en considérant les envois hors Québec et les tests effectués par la grappe Montréal-CHU Sainte-Justine, l'ajout du test proposé au *Répertoire* pourrait engendrer des économies d'environ 132 000 \$ au cours des trois premières années. Sur cet horizon temporel, le nombre d'analyses réalisées est estimé à 120. Les analyses de sensibilité réalisées montrent que l'impact net pourrait engendrer des économies d'environ 119 000 \$ à 159 000 \$ sur un horizon de trois ans. À cela s'ajouteraient aussi des économies liées aux frais de transport (par avion) évités lors de ces envois hors Québec.

7 CONSTATS

L'analyse et l'intégration des données issues de la littérature scientifique, des principales lignes directrices et des positions prises par différentes sociétés savantes, ainsi que la perspective des cliniciens permettent d'établir les constats et incertitudes suivants relativement à la pertinence d'introduire le test de pSTAT1 par CMF au *Répertoire*.

7.1 Au regard de la dimension socioculturelle

- Des sociétés savantes consultées et les cliniciens consultés recommandent l'utilisation des tests fonctionnels de STAT1 dans le diagnostic des EII.
- L'ajout éventuel du test de pSTAT1 est en concordance avec la Politique québécoise pour les maladies rares.

7.2 Au regard de la dimension populationnelle

- Les EII sont des maladies rares, qui se manifestent entre autres par une susceptibilité accrue aux infections récurrentes, atypiques, sévères ou chroniques, à l'auto-immunité et aux maladies auto-inflammatoires.
- Les dysfonctions de STAT1 peuvent causer des symptômes légers à sévères, potentiellement mortels.
- Tous les types de dysfonctions affectant la phosphorylation de STAT1 sont détectables par CMF (gains et pertes de fonction et présence d'AA anti-IFN- γ neutralisants).
- Le traitement des dysfonctions de STAT1 implique l'utilisation de combinaisons prolongées d'antifongiques ou d'antibiotiques, des GCSH, ainsi que des inhibiteurs ciblant la voie JAK/STAT.
- Selon les cliniciens, le test de pSTAT1 est essentiel pour la prise en charge rapide des patients, orientant le choix de traitements et limitant l'errance diagnostique.
- Bien qu'il soit disponible depuis quelques années, les cliniciens soulignent la difficulté d'accès au test. Ce facteur contribue à maintenir un sous-diagnostic de ces maladies.
- L'ajout au *Répertoire* permettrait de promouvoir la disponibilité du test et de standardiser les résultats obtenus.

7.3 Au regard de la dimension clinique

Le test de pSTAT1 réalisé par CMF permet :

- de détecter les défauts de la boucle d'amplification IL-12/IFN- γ , incluant les variants dans les récepteurs de l'IFN- γ 1 et 2 (IFNGR1/IFNGR2), observés dans les EII responsables d'infections sévères à mycobactéries;
- de détecter et de confirmer les anomalies fonctionnelles de STAT1 observées dans certaines EII, telles que la candidose mucocutanée chronique, les infections récurrentes virales sévères et les maladies auto-immunes systémiques;
- de détecter la présence d'anticorps anti-IFN- γ neutralisants dans le plasma des patients présentant des infections bactériennes sévères;
- de vérifier la fonctionnalité des variants de signification incertaine (VSI) de *STAT1* obtenus à la suite d'analyses génétiques;
- de cibler les investigations génétiques nécessaires;
- d'orienter la prise en charge des patients, notamment en ce qui concerne le traitement proposé comme l'antibioprophylaxie, l'immunomodulation ou la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

7.4 Au regard des dimensions organisationnelle et économique

- La réalisation du test localement apporterait un avantage sur le plan administratif, une réduction des délais de réponse et la possibilité de bénéficier d'un soutien dans l'interprétation des résultats.
- L'accès au test comparateur, le dosage de l'IL-12, devrait rester disponible via les envois hors Québec, afin de répondre à des besoins exceptionnels.
- Les cliniciens consultés estiment qu'un délai de réponse de 24 à 36 heures est adéquat.
- L'efficacité de l'analyse proposée ne peut être évaluée avec précision étant donné que les résultats cliniques et les coûts ne peuvent être adéquatement mesurés ou approximatés.
- L'introduction de l'analyse proposée au *Répertoire* devrait permettre des économies d'environ 132 000 \$ au cours des trois premières années. De plus, les coûts liés au transport des échantillons seraient évités pour les envois hors Québec.
- Bien que le coût de cette analyse ne puisse être justifié par des écrits scientifiques ou une évaluation robuste, aucun signal n'indique que son utilisation, spécifique au contexte de certaines EII, pourrait constituer une utilisation non responsable des ressources. Le risque économique de son introduction est considéré comme très faible.

RECOMMANDATION DE L'INESSS

RECOMMANDATION DE L'INESSS

À la lumière des constats formulés ci-dessus, l'INESSS recommande l'introduction de l'analyse portant sur l'évaluation du statut de phosphorylation de STAT1 par CMF au *Répertoire*.

Arguments soutenant la recommandation

- Cette analyse est recommandée par les sociétés savantes et les cliniciens consultés pour le diagnostic de certaines erreurs innées de l'immunité. De plus, elle est en concordance avec la Politique québécoise pour les maladies rares;
- La valeur clinique de l'évaluation du statut de pSTAT1 par CMF est reconnue par la littérature scientifique et par les cliniciens. Le test permet la détection des dysfonctions de STAT1 et la vérification de la fonctionnalité des VSI. Il aide à la prise en charge adéquate des patients, afin de diminuer l'errance diagnostique souvent observée avec les maladies rares et d'offrir un traitement approprié rapidement;
- L'analyse est disponible depuis plus de dix années dans le réseau québécois de la santé et des services sociaux;
- Le recours à l'analyse dans le contexte des EII constituerait une utilisation responsable des ressources;
- Le risque économique de l'introduction de l'analyse au *Répertoire* est considéré comme étant très faible.

Le ou les laboratoires désignés devront satisfaire aux exigences de la norme ISO 15189.

RÉFÉRENCES

- Albuquerque AS, Maimaris J, McKenna AJ, Lambourne J, Moreira F, Workman S, et al. Practical challenges for functional validation of STAT1 gain of function genetic variants. *Clinical and experimental immunology* 2023;212(2):166-9.
- Aoki A, Sakagami T, Yoshizawa K, Shima K, Toyama M, Tanabe Y, et al. Clinical Significance of Interferon-gamma Neutralizing Autoantibodies Against Disseminated Nontuberculous Mycobacterial Disease. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2018;66(8):1239-45.
- Asano T, Utsumi T, Kagawa R, Karakawa S, Okada S. Inborn errors of immunity with loss- and gain-of-function germline mutations in STAT1. *Clinical and experimental immunology* 2023;212(2):96-106.
- Beaufils C, Fernandez I, Marchitto L, Morin M-P, De Bruycker J-J, Cellot S, et al. Multicentric Castleman disease revealing complete signal transducer and activator of transcription 1 deficiency treated by JAK1/2 inhibition. *The journal of allergy and clinical immunology In practice* 2021;9(10):3838-40.e1.
- Bitar M, Boldt A, Binder S, Borte M, Kentouche K, Borte S, Sack U. Flow cytometric measurement of STAT1 and STAT3 phosphorylation in CD4+ and CD8+ T cells- clinical applications in primary immunodeficiency diagnostics. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2017;140(5):1439-41.e9.
- Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2015;136(5):1186-78.
- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *Journal of Clinical Immunology* 2018;38(1):129-43.
- Buckley RH, Ballou M, Blaese R, M., Bonilla FA, Fleisher T, Holland S, et al. Diagnostic & Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases. THIRD EDITION éd. Towson, MD, États-Unis : Immune Deficiency Foundation (IDF); 2015.
- Chawansuntati K, Rattanathammethee K, Wipasa J. Minireview: Insights into anti-interferon-gamma autoantibodies. *Experimental biology and medicine (Maywood, NJ)* 2021;246(7):790-5.
- Chinn IK, Chan AY, Chen K, Chou J, Dorsey MJ, Hajjar J, et al. Diagnostic interpretation of genetic studies in patients with primary immunodeficiency diseases: A working group report of the Primary Immunodeficiency Diseases Committee of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145(1):46-69.

- Converse PJ et Kniffin CL. Immunodeficiency 31c; IMD31C; 614162. 09/08/2022 éd. Baltimore, MD : OMIM; 2022. Disponible à : <https://omim.org/entry/614162> (consulté le 2023-07-24).
- Cordero E, Goycochea-Valdivia W, Mendez-Echevarria A, Allende LM, Alsina L, Bravo Garcia-Morato M, et al. Executive Summary of the Consensus Document on the Diagnosis and Management of Patients with Primary Immunodeficiencies. The journal of allergy and clinical immunology In practice 2020;8(10):3342-7.
- Depner M, Fuchs S, Raabe J, Frede N, Glocker C, Doffinger R, et al. The Extended Clinical Phenotype of 26 Patients with Chronic Mucocutaneous Candidiasis due to Gain-of-Function Mutations in STAT1. Journal of clinical immunology 2016;36(1):73-84.
- Gross MB. Immunodeficiency 31b; IMD31B; 613796. 11/19/2018 éd. Baltimore, MD : OMIM; 2018. Disponible à : <https://omim.org/entry/613796> (consulté le 2023-07-24).
- Gross MB et Kniffin CL. Immunodeficiency 31a; IMD31A; 614892. 09/08/2022 éd. Baltimore, MD : OMIM; 2018. Disponible à : <https://omim.org/entry/614892#description> (consulté le 2023-07-24).
- Lee PP, Lao-Araya M, Yang J, Chan K-W, Ma H, Pei L-C, et al. Application of Flow Cytometry in the Diagnostics Pipeline of Primary Immunodeficiencies Underlying Disseminated Talaromyces marneffei Infection in HIV-Negative Children. Frontiers in immunology 2019;10:2189.
- Lee PPW, Mao H, Yang W, Chan K-W, Ho MHK, Lee T-L, et al. Penicillium marneffei infection and impaired IFN-gamma immunity in humans with autosomal-dominant gain-of-phosphorylation STAT1 mutations. The Journal of allergy and clinical immunology 2014;133(3):894-6.e5.
- McKusick VA et Kniffin CL. Signal transducer and activator of transcription 1; STAT1; 600555. 09/08/2022 éd. Baltimore, MD : OMIM; 2022. Disponible à : <https://omim.org/entry/600555> (consulté le 2023-07-24).
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Pour une meilleure reconnaissance et prise en charge des personnes atteintes de maladies rares - Plan d'action québécois sur les maladies rares 2023-2027. Québec, Qc : MSSS; 2023. Disponible à : www.msss.gouv.qc.ca.
- Okada S, Asano T, Moriya K, Boisson-Dupuis S, Kobayashi M, Casanova J-L, Puel A. Human STAT1 Gain-of-Function Heterozygous Mutations: Chronic Mucocutaneous Candidiasis and Type I Interferonopathy. Journal of clinical immunology 2020;40(8):1065-81.
- Qiu Y, Fang G, Ye F, Zeng W, Tang M, Wei X, et al. Pathogen spectrum and immunotherapy in patients with anti-IFN-gamma autoantibodies: A multicenter retrospective study and systematic review. Frontiers in immunology 2022;13:1051673.

- Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *The journal of allergy and clinical immunology In practice* 2019;7(6):1763-70.
- Shima K, Sakagami T, Tanabe Y, Aoki N, Moro H, Koya T, et al. Novel assay to detect increased level of neutralizing anti-interferon gamma autoantibodies in non-tuberculous mycobacterial patients. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy* 2014;20(1):52-6.
- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Clinical Immunology* 2020;40(1):24-64.
- Xue C, Yao Q, Gu X, Shi Q, Yuan X, Chu Q, et al. Evolving cognition of the JAK-STAT signaling pathway: autoimmune disorders and cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2023;8(1):204.
- Zhang W, Chen X, Gao G, Xing S, Zhou L, Tang X, et al. Clinical Relevance of Gain- and Loss-of-Function Germline Mutations in STAT1: A Systematic Review. *Frontiers in immunology* 2021;12:654406.

**Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux**

Québec 

Siège social

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

Bureau de Montréal

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

inesss.qc.ca

