

Évaluation du statut de
phosphorylation de STAT5 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 STAT5 par cytométrie en flux

Rédaction

Chantale Provost
Khesraw Muradqadam

Collaboration

Simon Bélanger
Annie Dubé
Rania Saidi

Coordination scientifique

Catherine Gravel
Thomas Mortier

Direction

Mélanie Caron
Mélanie Martin

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

Membres de l'équipe de projet

Auteure et auteur principaux

Chantale Provost, Ph. D.
Khesraw Muradqadam, M. Sc.

Collaborateur et collaboratrices internes

Simon Bélanger, M. Sc., MBA
Annie Dubé, M. Sc., Ph. D.
Rania Saidi, M. Sc.

Coordonnateur et coordonnatrice scientifiques

Catherine Gravel, M. Sc., D.E.S.S.
Thomas Mortier, Pharm. D., M. Sc.

Directrice adjointe, volet innovation technologique et unité de biologie médicale et génomique

Mélanie Martin, Ph. D.

Directrice

Mélanie Caron, Pharm. D., ICD.D

Repérage de l'information scientifique

Karine Bélanger, M.S.I.

Soutien documentaire

Bin Chen, techn. docum.

Soutien administratif

Lourdes Michaela Gazemar

Équipe de l'édition

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 978-2-550-98969-1 (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, figures ou citations 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.qc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluation du statut de phosphorylation de STAT5 par cytométrie en flux. Avis avec recommandations rédigé par Chantale Provost et Khesraw Muradqadam. Québec, Qc : INESSS; 2024. 27 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^{re} Katherine D'Astous-Gauthier, médecin spécialiste immunologue-allergologue, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

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

D^r Pierre Teira, médecin spécialiste hématologue-oncologue, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHU Sainte-Justine)

Déclaration d'intérêts

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 MÉTHODOLOGIE.....	2
1.1 Besoin décisionnel du MSSS	2
1.2 Question d'évaluation	2
1.3 Données issues de la documentation scientifique et de la littérature grise	3
1.3.1 Stratégie de repérage de l'information et de la sélection des publications	3
1.4 Données contextuelles et expérientielles	3
1.5 Évaluation économique	3
1.6 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts	4
2 CONTEXTE D'ÉVALUATION	5
2.1 Problématique	5
2.2 Situation actuelle	5
3 DIMENSION POPULATIONNELLE	6
3.1 Brève description des maladies ciblées	6
3.2 Besoins de santé non comblés	8
3.3 Indications et critères d'accès	8
4 DIMENSION CLINIQUE.....	10
4.1 Validité clinique.....	10
4.1.1 Validité clinique selon la littérature consultée	10
4.2 Utilité clinique	11
4.2.1 Utilité clinique selon la littérature consultée	11
4.2.2 Perspective des cliniciens consultés	12
5 DIMENSION ORGANISATIONNELLE	15
5.1 Perspective des cliniciens consultés	15
5.1.1 Couverture des besoins provinciaux	15
5.1.2 Conséquences envisagées de l'ajout du test au <i>Répertoire</i>	15
5.1.3 Prescripteurs du test.....	15
5.1.4 Mécanisme de contrôle ou d'approbation des demandes.....	16
5.1.5 Modalité d'administration du test.....	16
5.1.6 Temps de réponse proposé	16
6 DIMENSION SOCIOCULTURELLE.....	17
6.1 Recommandations des sociétés savantes et de groupes d'experts	17
6.2 Contexte social et politique.....	18

7	DIMENSION ÉCONOMIQUE.....	19
7.1	Efficienc	19
7.1.1	Revue de la documentation scientifique économique.....	19
7.1.2	Évaluation par l'INESSS.....	19
7.2	Analyse d'impact budgétaire	20
	CONSTATS	22
	RECOMMANDATION DE L'INESSS.....	25
	RÉFÉRENCES	26

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Description de la demande	1
Tableau 2	Questions d'évaluation.....	2
Tableau 3	Erreurs innée de l'immunité associées aux dysfonctions de la pSTAT5	7
Tableau 4	Données sur la concordance de résultats de CMF et de méthodes orthogonales pour la détection des défauts de pSTAT5.....	10
Tableau 5	Utilité clinique de l'analyse des défauts de pSTAT5	13
Tableau 6	Publications des lignes directrices, recommandations et positions de sociétés savantes concernant le diagnostic des EII	17
Tableau 7	Impact budgétaire lié à l'introduction au <i>Répertoire</i> du test de pSTAT5 par CMF	21

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Algorithme d'utilisation de l'analyse de pSTAT5.....	9
----------	------------------------------------------------------	---

RÉSUMÉ

Introduction

Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a confié à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) le mandat d'évaluer la pertinence d'introduire au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé *Répertoire*) une analyse par cytométrie en flux (CMF). Celle-ci permet de déterminer le statut de phosphorylation de la protéine STAT5 (*signal transducer and activator of transcription 5*) chez les patients suspectés de certaines erreurs innées de l'immunité (EII).

Méthodologie

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 hématologie-oncologie et en immunologie-allergologie. Un examen de la littérature économique a été réalisé concernant l'efficacité de l'analyse de la phosphorylation de STAT5 (pSTAT5). 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.

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 (DER).

Contexte de l'évaluation

La protéine STAT5 est un facteur de transcription impliqué dans la voie de signalisation JAK¹-STAT, laquelle joue un rôle dans les processus de l'immunité. Un mauvais fonctionnement de STAT5 peut provoquer des EII. L'évaluation du statut de pSTAT5 par CMF permet de déterminer si la protéine est fonctionnelle.

Cette analyse est offerte depuis 2015 par le laboratoire d'immunologie de la grappe Montréal - CHU Sainte-Justine pour aider au diagnostic des EII associées à des défauts de la pSTAT5.

Dimension populationnelle

Les EII sont un groupe de maladies génétiques rares qui sont généralement causées par des variants génétiques pathogéniques qui compromettent l'immunité innée ou adaptative. Les EII associées à STAT5 comprennent les syndromes d'insensibilité à l'hormone de croissance avec dysrégulation immunitaire 1 (GHISID1) et 2 (GHISID2). Elles se manifestent entre autres par un retard de croissance, des susceptibilités accrues

¹ Janus kinase (de l'anglais *Janus activated kinase*).

aux infections, des déficits immunitaires et des maladies auto-immunes variées. La présence d'autoanticorps anti-GM-CSF² est une phénotypie des EII associée à STAT5, qui se présente par une diminution de pSTAT5, une accumulation de surfactant dans les alvéoles et une insuffisance pulmonaire. Elles touchent autant les enfants que les adultes. La confirmation du diagnostic permet de préciser le pronostic et d'adopter des approches thérapeutiques adaptées à la condition du patient.

Selon les cliniciens, le sous-diagnostic et l'errance diagnostique de ces maladies affectent la qualité de vie des patients. L'incertitude liée à l'attente d'un diagnostic, ou les retards dans ce processus, peut entraîner de l'anxiété chez les patients, ainsi que chez leurs parents s'il s'agit d'un enfant, et favoriser l'apparition de complications à long terme.

Dimension clinique

Ces maladies étant rares, les données sur la validité et l'utilité clinique de l'analyse de la phosphorylation de STAT5 sont principalement issues d'études descriptives de cas ou de quelques individus. Le test serait sensible et spécifique et contribuerait à préciser ou à confirmer le diagnostic des patients suspectés d'EII associées à STAT5. Il sert également à évaluer la pathogénicité des variants identifiés par des analyses génétiques dans le gène *STAT5* et d'autres gènes impliqués dans la voie de signalisation de STAT5.

Les résultats de l'analyse pourraient permettre d'améliorer la prise en charge des patients, notamment en ce qui concerne le recours aux thérapies ciblées. L'ajout du test de pSTAT5 au *Répertoire* contribuerait à la prise en charge rapide des patients en limitant l'errance diagnostique. Il permettrait de promouvoir la disponibilité du test et d'uniformiser l'offre de service de diagnostic de ces maladies rares.

Dimension organisationnelle

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.

Dimension socioculturelle

Plusieurs des sociétés savantes et les cliniciens consultés recommandent le test de pSTAT5 dans le diagnostic de certaines EII. L'ajout éventuel d'un test fonctionnel comme celui de pSTAT5 est en concordance avec la Politique québécoise pour les maladies rares publiée en 2022 par le MSSS et complète l'offre de diagnostic moléculaire des EII proposée par le Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM).

² Facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages, de l'anglais *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*.

Dimension économique

Efficiences

Aucune étude économique évaluant l'efficacité d'une analyse permettant la détermination du statut de pSTAT5 n'a été repérée. Compte tenu de l'absence de données mettant en relation les bénéfices cliniques anticipés et les coûts de la méthode, l'INESSS ne peut réaliser sa propre analyse d'efficacité avec justesse. Toutefois, selon les cliniciens, plusieurs bénéfices cliniques sont attendus concernant l'optimisation de la prise en charge des patients, et ce, à faible coût.

Analyse d'impact budgétaire

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. L'ajout de l'analyse proposée pourrait engendrer, au cours des trois premières années, des coûts additionnels d'environ 21 800 \$.

Conclusions

À la lumière des constats formulés ci-dessus, l'INESSS recommande l'introduction de l'analyse portant sur la détermination du statut de pSTAT5 par CMF au *Répertoire*, étant donné que :

- la valeur clinique de l'évaluation du statut de pSTAT5 par CMF est reconnue par la littérature scientifique et par les cliniciens consultés. Le test permet la détection des défauts de pSTAT5, la confirmation de la présence d'autoanticorps anti-GM-CSF de même que l'analyse de la pathogénicité des variants identifiés par les analyses génétiques. Il aide à la prise en charge des patients en diminuant l'errance diagnostique souvent observée avec les maladies rares et permet d'offrir un traitement approprié rapidement;
- l'analyse est disponible depuis plusieurs années dans le réseau québécois de la santé et des services sociaux;
- cette analyse est recommandée par les sociétés savantes et les cliniciens spécialisés dans le diagnostic de certaines EII. De plus, elle est en concordance avec la Politique québécoise pour les maladies rares et complète l'offre de service de diagnostic moléculaire des EII du RQDM;
- 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

Assessment of STAT5 Phosphorylation Status by Flow Cytometry

Introduction

The Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) has mandated the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to evaluate the relevance of introducing a new flow cytometry (FC) analysis into the *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (hereinafter referred to as the *Répertoire*). This analysis is used to determine the phosphorylation status of the STAT5 (*signal transducer and activator of transcription 5*) protein in patients suspected of suffering from certain inborn errors of immunity (IEIs).

Methodology

The evaluation process involved a rapid review of the scientific literature, a grey literature search and an *ad hoc* consultation with clinicians specializing in hematology-oncology and immunology-allergology. A review of the economic literature was conducted on the cost-effectiveness of STAT5 phosphorylation analysis (pSTAT5). A budget impact analysis was also conducted, considering the costs associated with adding this test to the *Repertoire*. Costs were projected over a three-year time frame from the perspective of the Quebec healthcare system.

The findings of this evaluation procedure were used to guide the discussions and analysis process of the Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies aux fins de remboursement (DER).

Evaluation background

The STAT5 protein is a transcription factor involved in the JAK³-STAT signaling pathway, which plays a role in immune processes. Malfunction of STAT5 can lead to IEIs. Assessment of pSTAT5 status by FC can determine whether the protein is functional.

This assay is offered since 2015 by the grappe de laboratoires Montreal – CHU Sainte-Justine to aid in the diagnosis of IEIs associated with pSTAT5 defects.

Population dimension

IEIs are a group of rare genetic diseases that are generally caused by pathogenic genetic variants that compromise innate or adaptive immunity. STAT5-associated IEIs include growth hormone insensitivity with immune dysregulation syndromes 1 (GHISID1) and 2 (GHISID2). Their symptoms include growth retardation, increased susceptibility to infections, immune deficiencies and various autoimmune diseases. The presence of anti-

³ Janus kinase (from *Janus activated kinase*).

GM-CSF autoantibodies⁴ is a phenocopy of STAT5-associated IEI, which presents with decreased pSTAT5, surfactant accumulation in alveoli and pulmonary insufficiency. Both children and adults are affected. Confirmation of the diagnosis enables a more precise prognosis to be made, and suitable therapeutic approaches to be adopted.

According to clinicians, under-diagnosis and misdiagnosis of these diseases affect patients' quality of life. The uncertainty associated with waiting for a diagnosis, or delays in this process, can lead to anxiety in patients, and in their parents in the case of children, and encourage the development of long-term complications.

Clinical dimension

As these diseases are rare, data on the validity and clinical utility of STAT5 phosphorylation analysis are mainly derived from descriptive studies of cases or a few individuals. The test is reported to be sensitive and specific, helping to clarify or confirm the diagnosis of patients suspected of having STAT5-associated IEI. It is also used to assess the pathogenicity of variants identified by genetic analysis in the *STAT5* gene and other genes involved in the STAT5 signaling pathway.

The results of the analysis could help improve patient management, particularly regarding the use of targeted therapies. The addition of the pSTAT5 test to the *Répertoire* would contribute to the rapid management of patients by limiting diagnostic errancy. It would also promote the availability of the test and standardize the diagnostic services offered for these rare diseases.

Organizational dimension

The applicant laboratory states that it has the capacity to conduct all analyses to cover the needs of the entire province, and to cope with any increase in volume.

Socio-cultural dimension

Many of the learned societies and clinicians consulted recommend the pSTAT5 test for the diagnosis of certain IEIs. The eventual addition of a functional test like pSTAT5 is in line with the *Politique québécoise pour les maladies rares* published in 2022 by the MSSS and completes the offer of molecular diagnosis of IEIs proposed by the Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM).

Economic dimension

No economic studies evaluating the cost-effectiveness of a test to determine pSTAT5 status have been identified. Given the absence of data relating the anticipated clinical benefits to the costs of the method, the INESSS cannot accurately conduct its own efficiency analysis. However, according to clinicians, several clinical benefits are expected in terms of optimizing patient management, at low cost.

⁴ Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.

The addition of the proposed test could generate additional costs of approximately \$21,800 over the first three years.

Conclusions

The INESSS recommends that the analysis of pSTAT5 status determination by FC be included in the *Répertoire*, given that:

- The test enables detection of pSTAT5 defects, confirmation of the presence of anti-GM-CSF autoantibodies, and analysis of the pathogenicity of variants identified by genetic analysis. It aids patient management by reducing the diagnostic wandering often observed with rare diseases, and enables appropriate treatment to be offered rapidly;
- analysis has been available for several years in the Quebec healthcare system;
- this analysis is recommended by learned societies and clinicians specializing in the diagnosis of certain IELs. It is also in line with the *Politique québécoise pour les maladies rares*, and complements RQDM's IREs molecular diagnostic services;
- the economic risk of listing the analysis in the *Répertoire* is considered very low.

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

SIGLES ET ACRONYMES

AA	Autoanticorps
AAAAI	American Academy of Allergy, Asthma & Immunology
CHU	Centre hospitalier universitaire
CMF	Cytométrie en flux
CSF2RA	Sous-unité alpha du récepteur du facteur de stimulation des colonies 2 (de l'anglais <i>colony stimulating factor 2 receptor subunit alpha</i>)
DER	Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement
DIP	Déficits immunitaires primaires
EII	Erreur innée de l'immunité
ESID	European Society for Immunodeficiencies
GH	Hormone de croissance (de l'anglais <i>growth hormone</i>)
GHISID1	Syndrome d'insensibilité à l'hormone de croissance avec dysrégulation immunitaire 1
GHISID2	Syndrome d'insensibilité à l'hormone de croissance avec dysrégulation immunitaire 2
GHR	Récepteur de l'hormone de croissance GH
GM-CSF	Facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages (de l'anglais <i>granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>)
GOF	Gain de fonction (de l'anglais <i>gain of function</i>)
HAS	Haute autorité de santé
IDF	Immune Deficiency Foundation
IFN	Interféron
Ig	Immunoglobuline
IGF1	Facteur de croissance analogue à l'insuline de type 1 (de l'anglais <i>insulin-like growth factor 1</i>)
IL	Interleukine
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
JAK	Janus kinase (de l'anglais <i>Janus activated kinase</i>)
LASID	Latin American Society for Immunodeficiencies
LOF	Perte de fonction (de l'anglais <i>lost of function</i>)
MENA-IEI	Middle East and North Africa network of human inborn errors of immunity
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
PQDNSU	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire

pSTAT5	Phosphorylation de STAT5
RQDM	Réseau québécois de diagnostic moléculaire
SCID	Déficit immunitaire combiné sévère
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 (de l'anglais <i>signal transducer and activator of transcription</i>)
VSI	Variant de signification incertaine
WLL	Lavage du poumon entier (de l'anglais <i>whole lung lavage</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 la grappe Montréal - Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine (ci-après nommée « demandeur ») et transmise à l'INESSS selon le mécanisme d'évaluation des nouvelles analyses de biologie médicale⁵.

Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a confié le mandat à l'INESSS d'évaluer la pertinence d'introduire au *Répertoire* une analyse par cytométrie en flux (CMF) qui permet de déterminer le statut de phosphorylation de la protéine STAT5 (*signal transducer and activator of transcription 5*) chez les patients suspectés de certaines erreurs innées de l'immunité (EII). Cette évaluation a été réalisée en tenant compte de la perspective des laboratoires publics de biologie médicale de la province.

Tableau 1 Description de la demande

Demandeur	Grappe Montréal - CHU Sainte-Justine
Nom de l'analyse	Détermination du statut de phosphorylation de la protéine STAT5 (pSTAT5) par CMF
Objectif	Contribuer au diagnostic et orienter le traitement de certaines EII
Population cible	Patients suspectés des troubles suivants : <ul style="list-style-type: none">▪ syndrome d'insensibilité à l'hormone de croissance avec dysrégulation immunitaire;▪ présence d'autoanticorps neutralisants anti-GM-CSF ou une protéinose alvéolaire ou une méningite cryptococcique.
Intervention proposée	Évaluation du statut de pSTAT5 par CMF au moyen d'un protocole maison de CMF à partir des cellules mononuclées du sang périphérique
Modalités, trajectoire de l'échantillon et temps de réponse	L'analyse est proposée pour une hiérarchie suprarégionale. Le temps de réponse estimé est de 24 à 36 heures. Un échantillon de sang périphérique est envoyé au laboratoire désigné et préparé pour l'analyse par CMF.
Valeur pondérée	368,30
Analyses prévues annuellement	16 à 18 analyses, dont 10 à 20 % provenant de l'extérieur du Québec

Sigles et acronymes : CHU : Centre hospitalier universitaire; CMF : cytométrie en flux; EII : erreur innée de l'immunité; GM-CSF : facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages (de l'anglais *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*); pSTAT5 : phosphorylation de STAT5; STAT5 : transducteur de signal et activateur de transcription 5 (de l'anglais *signal transducer and activator of transcription 5*).

⁵ Ministère de la Santé et des Services sociaux. Biologie médicale [site Web]. Disponible à : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/soins-et-services/biologie-medicale/> (consulté le 6 mars 2024).

1 MÉTHODOLOGIE

1.1 Besoin décisionnel du MSSS

Le MSSS a mandaté l'INESSS pour évaluer la pertinence de la détermination du statut de pSTAT5 par CMF chez les patients suspectés ou diagnostiqués d'une EII associées à STAT5.

1.2 Question 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 hématologie-oncologie et en immunologie-allergologie. Les questions d'évaluation qui permettront de répondre au présent mandat sont présentées au [tableau 2](#).

Tableau 2 Questions d'évaluation

DIMENSIONS	QUESTIONS D'ÉVALUATION
Populationnelle	Dans quelle mesure la détermination du statut de pSTAT5 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 pSTAT5 par CMF (valeur diagnostique, sensibilité, spécificité)?
	L'analyse présente-t-elle un impact sur l'expérience de soins et la qualité de vie des patients? Quels sont les bénéfices cliniques de déterminer le statut de pSTAT5 chez les populations visées?
Organisationnelle	Quels sont les impacts organisationnels de même que les facilitateurs et barrières liés à l'implantation de cette analyse?
Socioculturelle	Quelles sont les caractéristiques du contexte socioculturel entourant l'introduction au <i>Répertoire</i> de la détermination du statut de pSTAT5 par CMF?
Économique	L'évaluation du statut de pSTAT5 est-elle une approche efficace 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 pSTAT5?

Sigles et acronymes : CMF : cytométrie en flux; EII : erreur innée de l'immunité; pSTAT5 : phosphorylation de STAT5; STAT5 : transducteur de signal et activateur de transcription 5 (de l'anglais *signal transducer and activator of transcription 5*).

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 de l'INESSS. Les bases de données bibliographiques MEDLINE, Embase, EBM Reviews (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews) et CINAHL Complete ont été interrogées en mai 2024 en tenant compte des concepts suivants : STAT5, erreurs innées de l'immunité, maladies auto-immunes, déficits immunitaires, cytométrie en flux (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 pSTAT5 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 résultats ont été limités aux documents publiés en anglais ou en français. Élaborée d'abord dans MEDLINE, la stratégie a fait l'objet d'une révision par un autre conseiller en information scientifique et a été par la suite adaptée dans chacune des bases de données consultées. Les critères de sélection et d'exclusion des publications figurent à l'annexe C du document *Annexes complémentaires*. La sélection des études est présentée dans l'annexe D du document *Annexes complémentaires*. Les tableaux d'extraction sont disponibles sur demande. Les études retenues n'ont pas fait l'objet d'une évaluation de la qualité méthodologique.

1.4 Données contextuelles et expérientielles

Des consultations *ad hoc* ont été réalisées auprès de cliniciens spécialisés en immunologie et allergologie, ainsi qu'en hémato-oncologie, dont deux pratiquant en pédiatrie. Les informations et les perspectives pertinentes pour l'évaluation sont résumées sous une forme narrative.

1.5 Évaluation économique

Un examen de la littérature économique a été effectué afin de repérer des données relativement à l'efficacité de la détermination du statut de pSTAT5 pour le diagnostic et la prise en charge de certaines EII. 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 selon les cinq dimensions (populationnelle, clinique, organisationnelle, socioculturelle et économique) de l'*Énoncé de principes et fondements éthiques - Cadre d'appréciation de la valeur des interventions en santé et en services sociaux*⁶ de l'INESSS. 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 (DER).

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. Les conflits, le cas échéant, sont divulgués dans les pages liminaires de cet avis.

⁶ INESSS. Énoncé de principes et fondements éthiques - Cadre d'appréciation de la valeur des interventions en santé et en services sociaux. Québec, Canada : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS); 2021. Juin 2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuAdmin/INESSS-Enonce-de-principes-2021_VF.pdf (consulté le 30 juillet 2024).

2 CONTEXTE D'ÉVALUATION

2.1 Problématique

La protéine STAT5 (*signal transducer and activator of transcription 5*) est un facteur de transcription impliqué dans la voie de signalisation JAK-STAT, laquelle joue un rôle dans les processus de l'immunité, le développement, la différenciation et la mort cellulaire. STAT5 est activé par phosphorylation et transmet notamment des signaux pour la maturation des cellules immunitaires, dont les lymphocytes T et des lymphocytes B. Un mauvais fonctionnement de STAT5 et de son processus de phosphorylation (activation) peut provoquer des troubles associés aux EII (annexe F du document *Annexes complémentaires*) [Smith *et al.*, 2023; Kim et Shin, 2022; Tangye *et al.*, 2022].

L'évaluation du statut de pSTAT5 par CMF permet donc de déterminer si la protéine est phosphorylée, ce qui permet de préciser le diagnostic d'EII. De plus, le test permet la confirmation de la présence d'autoanticorps anti-GM-CSF, qui neutralisent le GM-CSF circulant et créent une absence de la pSTAT5 induite par le GM-CSF. La méthode analytique proposée par le demandeur est présentée à l'annexe G du document *Annexes complémentaires*.

2.2 Situation actuelle

Le test de pSTAT5 est offert par le laboratoire d'immunologie de la grappe Montréal - CHU Sainte-Justine depuis 2015. Il a été codé 20978 *au Répertoire : Marquage de surface ou intracellulaire (par marqueur)* entre 2015 et 2024. Il est classé dans la sous-section hémato-immunocytométrie et a une valeur pondérée inférieure (14,70) à celle estimée du test pSTAT5 (368,30), ce qui engendre des coûts pour le laboratoire.

Le nombre de tests réalisés entre 2015 et 2021 par ce laboratoire est d'environ 16 à 18 par année. Parmi ceux-ci, 10 tests provenaient de l'établissement du demandeur, 6 du reste de la province et 2 de l'extérieur du Québec.

3 DIMENSION POPULATIONNELLE

3.1 Brève description des maladies ciblées

Les EII, historiquement appelées déficits immunitaires primaires (DIP), sont un groupe de maladies génétiques rares 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. Les EII peuvent causer des symptômes légers à sévères et potentiellement mortels [Tangye *et al.*, 2022].

Ces maladies sont causées par des variants génétiques pathogéniques qui compromettent l'immunité innée ou adaptative. Il existe également des phénotypes de ces maladies qui peuvent être causés par des facteurs environnementaux, des autoanticorps, des mutations somatiques ou d'autres causes [Tangye *et al.*, 2022]. Dans le contexte des EII associées à STAT5, le défaut de phosphorylation peut être le résultat d'un variant pathogène entraînant la perte de fonction du gène *STAT5* ou d'un autre gène impliqué dans la voie de signalisation de STAT5. La présence d'autoanticorps anti-GM-CSF⁷ neutralisants, une phénotype des EII associée à STAT5, cause l'absence de pSTAT5 en réponse au GM-CSF. Toutefois, la pSTAT5 en réponse à l'IL-2, à l'IL-5 et à l'IL-15 reste normale. Le GM-CSF est une glycoprotéine monomère qui agit comme une cytokine. Une fois lié à son récepteur membranaire, il active la pSTAT5 (annexe F du document *Annexes complémentaires*).

Le [tableau 3](#) présente les principales caractéristiques cliniques des EII associées aux défauts de pSTAT5 ainsi que les traitements associés.

⁷ Facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages, de l'anglais *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*.

Tableau 3 Erreurs innées de l'immunité associées aux dysfonctions de la pSTAT5

MALADIE	HÉRÉDITÉ	TYPE DE VARIANT DE STAT5	INCIDENCE, APPARITION	CELLULES AFFECTÉES	DÉFICIENCE FONCTIONNELLE	CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ASSOCIÉES	TRAITEMENT
EII associée à STAT5							
Syndrome d'insensibilité à l'hormone de croissance avec dysrégulation immunitaire 1 (GHISID1)	Autosomique récessif	Germinal, perte de fonction	Incidence : > 1/1 000 000 Apparition : naissance	↓ cellules T modérément, ↓ Treg en nombre et en fonction	↑ gamma-globulines ↑ IgE ↓ IGF1, IGFBP3 ↓ pSTAT5	Retard de croissance postnatal (petite taille), résistance au traitement par GH exogène, infections récurrentes, retard de l'âge osseux et de la puberté, maladies pulmonaires sévères, eczéma, immunodéficience combinée, maladies auto-immunes, protéinose alvéolaire pulmonaire	Antibiotiques et antifongiques prophylactiques, supplémentation en IGF1 humaine recombinante, lavage du poumon entier (ou WLL*), allogreffes de PBMC
Syndrome d'insensibilité à l'hormone de croissance avec dysrégulation immunitaire 2 (GHISID2)	Autosomique dominant négatif	Germinal, perte de fonction	Incidence : inconnue Apparition : naissance	Normales	↑ IgE ↓ IGF1 ↓ pSTAT5	Même que pour le GHISID1	Même que pour le GHISID1
Phénotype des EII associée à STAT5							
Présence d'autoanticorps anti-GM-CSF et protéinose alvéolaire pulmonaire	s.o.	s.o.	Incidence : inconnue Apparition : principalement chez les adultes, mais peut survenir chez les enfants	↓ macrophages et neutrophiles avec phagocytose altérée	↓ pSTAT5	Accumulation de surfactant dans les alvéoles, insuffisance pulmonaire, méningite à <i>Cryptococcus gattii</i> , augmentation des infections à <i>Nocardia</i> , <i>Aspergillus</i> et <i>Mycobacterium</i> surtout pulmonaire	Combinaisons d'agents antimicrobiens, thérapies immunomodulatrices (ex. : Rituximab), produits recombinants de GM-CSF humain (prometteur [†]), WLL

Source : Traduit et modifié de Tangye *et al.* [2022], sous licence gratuite CC BY 4.0 DEED Attribution 4.0 International (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) [Smith *et al.*, 2023; Kim et Shin, 2022; Ataya *et al.*, 2021; Hildebrandt *et al.*, 2014].

Signes et acronymes : AA : autoanticorps; ALS : protéine de liaison du facteur de croissance analogue à l'insuline, sous-unité acide-labile (de l'anglais *insulin-like growth factor-binding protein, acid-labile subunit*); EII : erreur innée de l'immunité; Ig : immunoglobuline; IGF1 : de l'anglais *insulin-like growth factor 1*; IGFBP3 : protéine 3 de liaison au facteur de croissance analogue à l'insuline (de l'anglais *insulin-like growth factor-binding protein 3*); PBMC : cellules mononucléées du sang périphérique (de l'anglais *peripheral blood mononuclear cells*); pSTAT5 : phosphorylation de STAT5; STAT5 : transducteur de signal et activateur de transcription 5 (de l'anglais *signal transducer and activator of transcription 5*); s.o. : sans objet; T reg : cellules T régulatrices.

* De l'anglais *whole lung lavage*.

† Selon les cliniciens consultés, il est disponible par le biais du programme d'accès spécial. Il fonctionne bien lorsqu'il est utilisé en combinaison, car il est inefficace seul.

3.2 Besoins de santé non comblés

Selon les cliniciens consultés, le sous-diagnostic et l'errance diagnostique de ces maladies affectent la qualité de vie des patients. L'incertitude liée à l'attente d'un diagnostic, ou les retards dans ce processus, peut entraîner de l'anxiété chez les patients, ainsi que chez leurs parents s'il s'agit d'un enfant, et favoriser l'apparition de complications à long terme. La confirmation rapide du diagnostic d'une EII est donc importante puisqu'elle permet de préciser le pronostic et d'orienter le choix de traitement. Ils soulignent également la difficulté d'accès au test. L'ajout au *Répertoire* permettrait de promouvoir la disponibilité du test et de standardiser les résultats obtenus.

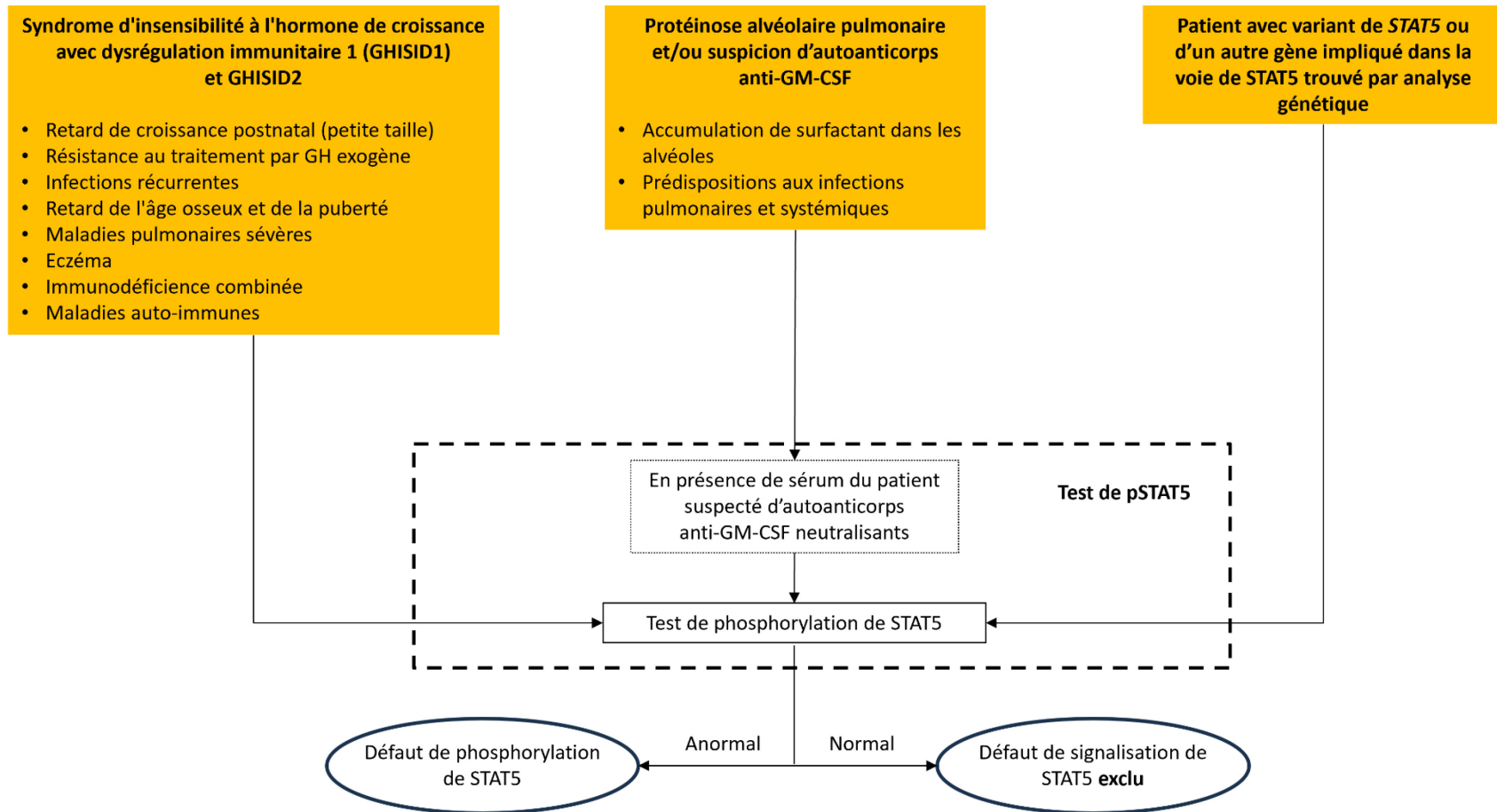
La recherche documentaire a également permis de soulever un sous-diagnostic potentiellement important des EII [Abolhassani *et al.*, 2020]. Cela a également été souligné par les cliniciens consultés.

3.3 Indications et critères d'accès

L'algorithme clinique proposé par le laboratoire de la grappe Montréal - CHU Sainte-Justine, bonifié par les cliniciens consultés, est présenté à la figure 1. Il présente les différents contextes cliniques pour lesquels le test de pSTAT5 pourrait être demandé afin de préciser le diagnostic d'EII et d'orienter la prise en charge, soit le syndrome d'insensibilité à l'hormone de croissance avec dysrégulation immunitaire 1 (GHISID1) ou 2 (GHISID2) et la présence d'auto-anticorps anti-GM-CSF, ainsi que les patients pour lesquels un variant de signification incertaine (VSI) de *STAT5* ou d'un autre gène de la voie de *STAT5* aurait été identifié par analyse génétique.

Des panels de gènes associés aux EII, analysés à partir des données de séquençage de l'exome (ou WES, de l'anglais *whole exome sequencing*), sont actuellement en déploiement au Québec et permettent de compléter l'offre de service de diagnostic des EII.

Figure 1 Algorithme d'utilisation de l'analyse de pSTAT5



Source : Tiré du document intitulé *Annexe 4 - Algorithme d'utilisation de l'analyse de phosphorylation de STAT5* transmis par le demandeur en date du 24 mars 2022 et bonifié par des cliniciens consultés.

4 DIMENSION CLINIQUE

Les EII associées à des défauts de pSTAT5 étant rares, les données sur la validité et l'utilité clinique de la détermination du statut de pSTAT5 par CMF sont principalement issues d'études descriptives de cas ou de petites cohortes.

4.1 Validité clinique

La validité clinique d'un test diagnostique fait référence à son aptitude à prédire avec précision et fiabilité le phénotype clinique d'intérêt (performance diagnostique). Elle inclut la sensibilité et la spécificité cliniques, ainsi que les valeurs prédictives positive et négative du test. Celles-ci sont généralement définies par rapport à une référence (*gold standard*) qui peut être un examen ou un test de référence capable de déterminer le bon diagnostic [HAS, 2014].

4.1.1 Validité clinique selon la littérature consultée

La revue de la littérature n'a pas permis de repérer d'études présentant des données de validation clinique de l'analyse des défauts de pSTAT5 par CMF dans le diagnostic des EII. Toutefois, trois études présentant des données d'analyse de pSTAT5 par CMF validées par des méthodes orthogonales (immunobuvardage, immunohistochimie et spectrométrie de masse) ont été repérées. Les résultats concordent, permettant d'appuyer la sensibilité clinique de la CMF dans le diagnostic des EII associées à STAT5 [Mortha *et al.*, 2022; Luo *et al.*, 2018; Ito *et al.*, 2017]. Les résultats sont présentés dans le [tableau 4](#).

Aucune donnée permettant d'appuyer la spécificité clinique n'a été repérée.

Tableau 4 Données sur la concordance de résultats de CMF et de méthodes orthogonales pour la détection des défauts de pSTAT5

AUTEUR [ANNÉE], PAYS, DEVIS	PRÉSENTATION CLINIQUE, N	RÉSULTAT pSTAT5		
		CMF	MÉTHODE ORTHOGONALE	
Mortha <i>et al.</i> [2022] International Étude descriptive	20 patients avec autoanticorps anti-GM-CSF	↓ pSTAT5 (DP)	Spectrométrie de masse	↓ pSTAT5 (DP)
Luo <i>et al.</i> [2018] Chine Étude descriptive	1 patient avec syndrome de Sjögren primaire	↓ pSTAT5 (DP)	Immunohistochimie	↓ pSTAT5 (DP)
Ito <i>et al.</i> [2017] Japon Étude descriptive	1 patient avec protéinose alvéolaire pulmonaire	↓ pSTAT5 (DP)	WB	↓ pSTAT5 (DP)

Sigles et acronymes : CMF : cytométrie de flux; DP : défaut de phosphorylation; pSTAT5 : phosphorylation de STAT5; STAT5 : transducteur de signal et activateur de transcription 5 (de l'anglais *signal transducer and activator of transcription 5*); WB : immunobuvardage de type western (de l'anglais *western blot*).

4.2 Utilité clinique

L'utilité clinique d'un test fait référence à son aptitude à améliorer le devenir clinique des patients en fonction d'évènements cliniques mesurables, et à apporter une valeur ajoutée en termes d'optimisation de décision de traitement et en termes d'optimisation de décision de traitement et de stratégie thérapeutique. Valider le caractère prédictif d'un marqueur équivaut à démontrer l'utilité clinique de son test diagnostique [HAS, 2014].

4.2.1 Utilité clinique selon la littérature consultée

Afin d'évaluer l'utilité clinique de l'analyse des défauts de pSTAT5, cinq articles ont été retenus, soit deux études de cohortes [Arango-Franco *et al.*, 2023; Hildebrandt *et al.*, 2014] et trois études descriptives [Bitar *et al.*, 2021; Acres *et al.*, 2019; Luo *et al.*, 2018; Ito *et al.*, 2017]. Ces études appuient l'importance de la détermination du statut de pSTAT5 dans la confirmation du diagnostic et dans l'établissement du traitement des EII associées à STAT5. Les principaux résultats sont présentés au [tableau 5](#).

4.2.1.1 Préciser ou confirmer le diagnostic

Les trois études retenues démontrent que, combinée aux analyses moléculaires, la détermination du statut de pSTAT5 permet de préciser, de confirmer ou d'exclure le diagnostic d'EII associée à STAT5 [Acres *et al.*, 2019; Ito *et al.*, 2017; Hildebrandt *et al.*, 2014].

Selon ces études, le test permet entre autres de confirmer la pathogénicité de nouveaux variants identifiés dans *STAT5* [Acres *et al.*, 2019] ou dans d'autres gènes impliqués dans la voie de signalisation de la protéine STAT5 (p. ex. *CSF2RA*⁸) et qui pourraient constituer des diagnostics différentiels [Hildebrandt *et al.*, 2014]. Il permet également de confirmer le diagnostic d'autoanticorps anti-GM-CSF en démontrant leur présence dans le sérum des patients suspectés de cette phénotypie d'EII [Arango-Franco *et al.*, 2023].

4.2.1.2 Traitement et résultats de santé des patients

Les cinq études retenues présentent des données relatives au traitement et aux résultats de santé des patients avec un défaut de pSTAT5 ([tableau 5](#)). Toutefois, ces études ne démontrent pas que la détermination du statut de pSTAT5 a permis, à elle seule, d'orienter la sélection d'une thérapie appropriée [Arango-Franco *et al.*, 2023; Acres *et al.*, 2019; Luo *et al.*, 2018; Ito *et al.*, 2017; Hildebrandt *et al.*, 2014].

⁸ Récepteur alpha du GM-CSF.

4.2.2 Perspective des cliniciens consultés

Bien que la littérature consultée n'ait pas permis de le démontrer, les cliniciens consultés sont d'avis que l'analyse de pSTAT5 par CMF permet non seulement de préciser le diagnostic d'EII liée à STAT5, mais également de choisir un traitement adapté plus promptement et de prévenir l'aggravation ou le développement d'auto-immunité et d'infections potentielles.

À titre d'exemple, relativement aux études présentées dans le [tableau 5](#), les cliniciens soulignent que toute méningite cryptococcique doit être traitée avec un antifongique. Toutefois, si la présence d'anti-GM-CSF est démontrée, certains cliniciens vont d'emblée prolonger le traitement antifongique. Par ailleurs, le lavage des poumons entiers est indiqué dans tous les cas de protéinose alvéolaire. Cependant, l'identification d'un défaut de CSF2RA impliqué dans la pSTAT5 justifie de ne pas tenter les immunosuppresseurs et plusieurs cliniciens ajouteraient l'inhalation de GM-CSF recombinant au traitement.

Tableau 5 Utilité clinique de l'analyse des défauts de pSTAT5

AUTEURS [ANNÉE], PAYS, DEVIS	POPULATION, N, ÂGE	MÉTHODE ANALYTIQUE	VARIANT GÉNÉTIQUE, N	RÉSULTATS pSTAT5	UTILITÉ CLINIQUE RELATIVE À LA CONFIRMATION DIAGNOSTIQUE ET À L'ÉTABLISSEMENT DU TRAITEMENT
Défauts de phosphorylation* de la protéine STAT5					
Acres <i>et al.</i> [2019] Royaume-Uni, Allemagne, Bulgarie Étude descriptive	1 patient avec retard de croissance réfractaire à l'hormone de croissance, eczéma sévère et auto-immunité Âge : 17 ans	Séquençage, CMF	1 nouveau variant LOF homozygote faux-sens de <i>STAT5b</i>	↓ pSTAT5 soutenue dans le temps (0-90 minutes) [†] après stimulation avec IL-2 c. CS	Les résultats de CMF permettent de valider la pathogénicité d'un nouveau variant homozygote faux-sens de <i>STAT5b</i> en montrant une phosphorylation défectueuse de la protéine dans le temps. Thérapie : cyclosporine Résultats de santé : amélioration considérable de l'état de la peau et progression vers la puberté
Luo <i>et al.</i> [2018] Chine et États-Unis Étude descriptive	5 patients avec syndrome de Sjögren primaire (pSS) Âge : 49,4 ± 10 ans	Immunohistochimie, CMF	s.o.	↓ pSTAT5 significative (p < 0,05) c. 5 patients sains	La CMF permet de préciser et de confirmer le diagnostic de pSS et de mieux comprendre l'application thérapeutique de l'IL-2 dans les maladies auto-immunes.
Ito <i>et al.</i> [2017] Japon Étude descriptive	1 patient avec protéinose alvéolaire pulmonaire Âge : 77 ans	Séquençage, WB, CMF	1 variant de <i>CSF2RA</i> [‡]	Absence complète de pSTAT5 après stimulation avec GM-CSF	La CMF de pSTAT5 permet de préciser le diagnostic de protéinose alvéolaire pulmonaire montrant un défaut de signalisation dans la voie du GM-CSF et de son récepteur (<i>CSF2RA</i>). Thérapie : lavage du poumon entier Résultats de santé : réduction des taux sériques d'IL-2, d'IL-5 et d'IL-17, mais taux d'IL-3 et de GM-CSF restés élevés
Hildebrandt <i>et al.</i> [2014] International Étude de cohorte	9 patients avec protéinose alvéolaire pulmonaire Âge : 2-19 ans	Séquençage, CMF	6 variants de <i>CSF2RA</i> , dont 3 nouveaux	↓ pSTAT5 significative (IFM) après stimulation avec GM-CSF (p < 0,01) <ul style="list-style-type: none"> • Absence complète de pSTAT5 (dont 1 nouveau variant) chez 3 patients • ↓ pSTAT5 partielle (dont 2 nouveaux variants) chez 3 patients 	Le test de CMF permet de confirmer la pathogénicité de nouveaux variants et de variants précédemment décrits dans la littérature. Thérapie : lavages du poumon entier fréquents et périodiques sur plusieurs années

AUTEURS [ANNÉE], PAYS, DEVIS	POPULATION, N, ÂGE	MÉTHODE ANALYTIQUE	VARIANT GÉNÉTIQUE, N	RÉSULTATS pSTAT5	UTILITÉ CLINIQUE RELATIVE À LA CONFIRMATION DIAGNOSTIQUE ET À L'ÉTABLISSEMENT DU TRAITEMENT
					Résultats de santé : évolution clinique stable, amélioration du résultat clinique chez 3 patients
Autoanticorps anti-GM-CSF neutralisants					
Arango-Franco <i>et al.</i> [2023] France, Colombie, États-Unis Étude de cohorte	3 patients avec méningite cryptococcique Âge : 41-46 ans	CMF	s.o.	Absence complète de pSTAT5, même après stimulation par plusieurs doses de GM-CSF (5, 20, 40 et 80 ng/ml), lorsqu'incubé avec le sérum du patient	La CMF de pSTAT5 permet de démontrer la présence d'autoanticorps anti-GM-CSF neutralisants dans le sérum des patients. Thérapie : 1 patient, traitement antifongique en combinaison puis prophylactique = se porte bien 1 patient, antifongiques pour 14 semaines sans traitement prophylactique = plus de signes cliniques et de symptômes d'infection 1 patient, antibiotiques en combinaison pour 6 mois = amélioration clinique mais dyspnée à l'effort; état stable sans traitement prophylactique

Abréviations : CMF : cytométrie en flux; CMV : cytomégalovirus; CS : contrôles sains; CSF2RA : sous-unité alpha du récepteur du facteur de stimulation des colonies 2 (de l'anglais *colony stimulating factor 2 receptor subunit alpha*); DP : défaut de phosphorylation; DS : déviation standard; GM-CSF : facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (de l'anglais *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*); GOF : gain de fonction (de l'anglais *gain of function*); IFN : interféron; IL : interleukine; IFM : intensité de fluorescence moyenne; JAK2 : Janus kinase 2; LOF : perte de fonction (de l'anglais *lost of function*); pSS : syndrome de Sjögren primaire; pSTAT5 : phosphorylation de STAT5; STAT5 : facteur de transcription transducteur de signal et activateur de transcription 5; s.o. : sans objet.

* Sous-phosphorylation ou non-phosphorylation.

† L'anticorps qui détecte la forme phosphorylée de STAT5 inclut la pSTAT5a et la pSTAT5b.

‡ Le gène *CSF2RA* se trouve sur le chromosome X.

5 DIMENSION ORGANISATIONNELLE

La dimension organisationnelle repose sur la perceptive des cliniciens consultés et les informations transmises par le laboratoire demandeur.

5.1 Perspective des cliniciens consultés

5.1.1 Couverture des besoins provinciaux

Bien qu'un bris de service pour le test de pSTAT5 par CMF ait été observé dans les dernières années (2019-2023), dû principalement au manque de personnel formé, le laboratoire demandeur estime maintenant avoir la capacité d'effectuer la totalité des analyses pour couvrir les besoins de toute la province et de faire face à une augmentation éventuelle de la volumétrie.

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

Selon les cliniciens consultés, le test de pSTAT5 est méconnu et donc potentiellement sous-utilisé. L'ajout du test au *Répertoire* devrait permettre une meilleure connaissance et un accès facilité au test, en plus d'harmoniser l'offre de service et la prise en charge des patients à l'échelle de la province. Le temps et les ressources nécessaires pour planifier les envois hors Québec, qui sont très coûteux et complexes à organiser, devraient également être réduits. Par ailleurs, les cliniciens ont aussi souligné que les rapports obtenus des analyses effectuées à l'extérieur du Québec étaient parfois difficiles à interpréter. La possibilité de discuter des cas et des résultats avec les professionnels du laboratoire d'immunologie de la grappe Montréal - CHU Sainte-Justine est donc perçue comme étant un avantage par les cliniciens.

La mise en place d'un registre des tests effectués, incluant les conditions cliniques des cas, serait un outil apprécié par les cliniciens. Cet outil permettrait un meilleur suivi de l'utilisation du test et l'amélioration continue des connaissances et du diagnostic des EII.

5.1.3 Prescripteurs du test

Selon les cliniciens consultés, les prescripteurs du test de pSTAT5 devraient inclure les immunologues, les immunologues-allergologues, les rhumatologues, les généticiens, les infectiologues, les hématologues-oncologues ainsi que les pédiatres et les internistes avec l'avis d'un immunologue. Les médecins prescripteurs devront être en mesure d'interpréter les résultats du test.

5.1.4 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. La pertinence des demandes sera donc indirectement contrôlée par le laboratoire. Toutefois, le test devrait être automatiquement approuvé lors de la découverte d'un variant dans un gène impliqué dans la voie de STAT5.

5.1.5 Modalité d'administration du test

Les cliniciens consultés mentionnent que la trajectoire, le lieu, le système d'envoi et 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.

5.1.6 Temps de réponse proposé

Le test de pSTAT5 est un test fonctionnel qui demande la réception de l'échantillon dans une plage de temps restreinte. Le délai pour obtenir un résultat au test pSTAT5 par le laboratoire d'immunologie de la grappe Montréal - CHU Sainte-Justine est de 24 à 36 heures, ce qui est en adéquation avec les besoins médicaux selon les cliniciens consultés.

Par ailleurs, lors des envois hors Québec, le moyen de transport privilégié est l'avion, afin d'assurer une prise en charge rapide de l'échantillon compte tenu de sa brève stabilité, ce qui génère des coûts importants. Les cliniciens consultés mentionnent que plusieurs échantillons sont refusés à cause d'un délai de transport trop important entre les hôpitaux et le laboratoire. La disponibilité du test au Québec sera donc un avantage.

6 DIMENSION SOCIOCULTURELLE

Quatre publications ont été repérées afin d'évaluer la dimension socioculturelle lors de la recherche de la littérature [Caldirola *et al.*, 2020; Chinn *et al.*, 2020; Cordero *et al.*, 2020; Mannurita, 2011]. De plus, la perceptive des cliniciens consultés et le contexte social et culturel du Québec ont été considérés.

6.1 Recommandations des sociétés savantes et de groupes d'experts

Quatre sociétés savantes recommandent l'utilisation des tests fonctionnels de pSTAT5 dans le diagnostic des EII [Caldirola *et al.*, 2020; Chinn *et al.*, 2020; Cordero *et al.*, 2020; Mannurita, 2011]. Un résumé des recommandations recensées est présenté au [tableau 6](#).

Les cliniciens consultés soulignent la pertinence de l'analyse de pSTAT5 et y ont recours lorsqu'une EII associée à STAT5 est suspectée. Ils soulignent que ce test est aussi reconnu et utilisé à l'international.

Tableau 6 Publications des lignes directrices, recommandations et positions de sociétés savantes concernant le diagnostic des EII

AUTEUR [ANNÉE] PAYS	TITRE ET RECOMMANDATION
Caldirola <i>et al.</i> [2020] Amérique latine	<p><i>Patients With Primary Immune Regulation Disorders Unravels Higher Frequencies of Follicular T Cells With Different Profiles That Associate With Alterations in B Cell Subsets</i></p> <p>LASID recommande l'utilisation de la CMF comme outil simple et direct pour évaluer les altérations des cellules du sang périphérique des patients atteints d'EII, incluant celles de STAT5b.</p>
Chinn <i>et al.</i> [2020] États-Unis	<p><i>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</i></p> <p>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 STAT5, devraient être investigués par les immunologues pour le diagnostic des EII.</p>
Cordero <i>et al.</i> [2020] Espagne	<p><i>Diagnosis and management of patients with primary immunodeficiencies</i></p> <p>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 figure notamment le statut de phosphorylation de STAT1, de STAT3 et de STAT5.</p>

AUTEUR [ANNÉE] PAYS	TITRE ET RECOMMANDATION
Mannurita [2011] Europe	<p><i>Detecting protein phosphorylation and cell signaling by flow cytometry</i> L'ESID propose la CMF comme une méthode avantageuse pour l'identification des défauts de phosphorylation et la fonctionnalité des variants dans les protéines STAT, y compris STAT5, car elle permet l'analyse rapide et quantitative des protéines dans les cellules.</p>

Sigles et acronymes : AAAAI : American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; CMF : cytométrie en flux; EII : erreur innée de l'immunité; ESID : European Society for Immunodeficiencies; IDF : Immune Deficiency Foundation; LASID : Latin American Society for Immunodeficiencies; 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.

6.2 Contexte social et politique

Le gouvernement du Québec a annoncé le déploiement de la Politique nationale pour les maladies rares en 2022 [MSSS, 2022]. Son objectif est d'améliorer « l'accès à des soins de santé et à des services de santé de qualité, sécuritaires, équitables, inclusifs et adaptés aux besoins particuliers des patients atteints de maladies rares » et de leur famille, notamment les maladies génétiques comme les EII. Cette politique du MSSS s'ajoute à l'offre de service pour le diagnostic des EII au Québec qui comprend également le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire (PQDNSU), qui inclut le déficit immunitaire combiné sévère (SCID), et l'analyse de panels de gènes à partir de l'exome développée par le Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM). L'introduction éventuelle du test fonctionnel de pSTAT5 au *Répertoire* sous un code spécifique est donc en adéquation avec cette politique. Par ailleurs, l'analyse du statut de pSTAT1 a récemment fait l'objet d'une recommandation favorable d'introduction au *Répertoire*.

7 DIMENSION ÉCONOMIQUE

7.1 Efficience

7.1.1 Revue de la documentation scientifique économique

Aucune étude évaluant l'efficience du test de pSTAT5 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.

7.1.2 Évaluation par l'INESSS

L'INESSS ne peut pas évaluer l'efficience de l'analyse proposée. En effet, ni les coûts ni les issues cliniques, dérivées des bénéfices cliniques de la détermination du statut de pSTAT5 chez les patients suspectés de certaines EII, ne peuvent être quantifiés avec justesse. Toutefois, les éléments suivants sont à considérer :

7.1.2.1 Les coûts

- Le test est actuellement effectué avec une valeur pondérée de 14,70 sous le code générique 20978 du *Répertoire*.
- La valeur pondérée soumise par le demandeur est de 368,30.
- L'ajout du test au *Répertoire* permettrait de réduire les coûts des analyses effectuées hors Québec évalués à 127 \$ par test.
- Le test pourrait permettre de réduire les coûts liés aux analyses génétiques ultérieures, puisqu'il serait réalisé à l'aide du panel des EII en ciblant les gènes potentiellement associés au phénotype du patient.
- Les coûts associés à la prise en charge des patients concernés sont difficilement quantifiables. Ainsi, l'incidence du test sur ces coûts ne peut être estimée précisément compte tenu de l'arsenal thérapeutique varié, du large éventail des EII et du fait qu'elles sont très rares. Toutefois, il est anticipé par certains cliniciens consultés que l'obtention d'un diagnostic plus rapidement permettrait, d'une part, de réduire les coûts du traitement en le choisissant de façon optimale et en l'amorçant plus promptement et, d'autre part, de diminuer les coûts liés aux hospitalisations en réduisant leur nombre et leur durée.

7.1.2.2 Les bénéfiques de santé

- Le test permettrait de réduire l'errance diagnostique, de choisir et d'instaurer un traitement approprié plus rapidement et ainsi d'améliorer la qualité de vie des patients (voir la figure 1).

Ainsi, au regard de ces éléments et de l'opinion des cliniciens consultés, si ces coûts et ces bénéfiques se concrétisent, rien ne porte à croire que l'ajout de ce test au *Répertoire* ne serait pas efficient.

7.2 Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés à l'ajout potentiel au *Répertoire* du test permettant de déterminer le statut de pSTAT5 par CMF chez 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 incluant la consultation de cliniciens impliqués dans la prise en charge de patients atteints d'EII, les informations fournies par le demandeur ainsi que du *Répertoire*. En plus des informations présentées précédemment, les principales hypothèses retenues pour l'analyse sont étayées ci-dessous. Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire sont présentés au [tableau 7](#).

- Le laboratoire demandeur anticipe environ 18 analyses par année. Cette estimation inclut environ 10 tests provenant de l'établissement du demandeur. Les 8 tests restants proviennent du reste de la province ainsi que de l'extérieur du Québec (20 % de ces derniers, soit environ 2 tests par an en moyenne).
- Parmi les cliniciens consultés, certains anticipent une hausse de la volumétrie actuelle suivant l'ajout du test au *Répertoire*, pour les demandes provenant de la province (notamment pour les patients en contexte oncologique ou pour lesquels plusieurs analyses seraient nécessaires en raison de la présence d'autoanticorps) ainsi que celles provenant de l'extérieur du Québec. De plus, le maintien de la volumétrie actuelle ou une faible augmentation est possiblement à prévoir considérant que le test est actuellement disponible. Le rapatriement des analyses actuellement réalisées à l'extérieur du Québec est également attendu. Ainsi, pour l'analyse du scénario de base, l'INESSS considère une augmentation de 20 % de la volumétrie, bien que l'ampleur de cette croissance demeure incertaine. Les analyses de sensibilité ont été effectuées en fonction d'une baisse de 10 % et d'une augmentation de 50 % de la volumétrie.
- Pour chacune des trois premières années suivant l'ajout du test au *Répertoire*, 25 analyses par année sont prévues. Cela inclut 10 à 20 % d'échantillons provenant de l'extérieur du Québec.

- Aucun coût lié à l'acquisition d'équipement n'est prévu 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.
- Un coût de transport de 4,40 \$ a été appliqué pour environ la moitié des demandes d'analyse provenant de l'extérieur du centre demandeur, conformément aux estimations des volumes annuels fournis par le demandeur (code 70002 au *Répertoire*, envois intergrappes).
- Un coût de transport de 112 \$ a été appliqué pour les envois hors Québec dans le scénario *statu quo* (code 70006 au *Répertoire*, envoi hors Québec par établissement).

Tableau 7 Impact budgétaire lié à l'introduction au *Répertoire* du test de pSTAT5 par CMF

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario <i>statu quo</i>				
Nombre d'analyses ^a	22	22	22	66
Coûts	1 255 \$	1 255 \$	1 255 \$	3 765 \$
Nouveau scénario				
Nombre d'analyses ^b	25	25	25	75
Impact brut ^c	8 515 \$	8 515 \$	8 515 \$	25 545 \$
Impact net ^d	7 261 \$	7 261 \$	7 261 \$	21 783 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^e			16 243 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^f			27 358 \$

^a Dans ce scénario, il est anticipé que la grappe Montréal - CHU Sainte-Justine réalise en moyenne 18 analyses annuellement (VP de 14,70). Il a aussi été considéré que 4 tests seraient envoyés annuellement hors Québec (127 \$ chacun). À ceux-ci s'ajoutent des frais de transport par avion qui sont calculés.

^b Dans ce scénario, l'ensemble des tests serait réalisé dans la grappe Montréal - CHU Sainte-Justine (VP de 368,30). Cette volumétrie inclut les demandes d'analyses provenant de l'extérieur du Québec (2) qui sont facturées aux centres qui en font la demande. Ainsi, ces coûts ne sont pas considérés.

^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, une baisse de 10 % du nombre annuel de tests (soit 20 par an) est anticipée.

^f Dans ce scénario, une hausse de 50 % du nombre annuel de tests (soit 31 par an) est anticipée.

Selon les hypothèses retenues, l'ajout de l'analyse proposée au *Répertoire* pourrait engendrer, au cours des trois premières années, des coûts additionnels d'environ 21 800 \$. Les analyses de sensibilité réalisées montrent que l'impact net pourrait varier de 16 250 à 27 400 \$.

CONSTATS

L'analyse et l'intégration des données issues de la littérature scientifique, des principales positions prises par différentes organisations d'intérêt ainsi que la perspective des cliniciens permettent d'établir l'argumentaire suivant relativement à la pertinence d'introduire au *Répertoire* la détermination du statut de pSTAT5 par CMF chez les patients suspectés de certaines EII.

	CONSTATS	INCERTITUDES
POPULATIONNELLE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les EII sont un groupe de maladies génétiques rares. Elles peuvent causer des symptômes légers à sévères et potentiellement mortels. ▪ Les EII associées à STAT5 peuvent être le résultat d'un défaut de phosphorylation de cette protéine lorsqu'il y a présence d'un variant pathogène entraînant la perte de fonction du gène <i>STAT5</i> ou d'un autre gène impliqué dans la voie de signalisation de STAT5. ▪ Un défaut de phosphorylation de STAT5 peut aussi être le résultat de la présence d'autoanticorps anti-GM-CSF. ▪ Les défauts de phosphorylation de STAT5 peuvent mener aux syndromes d'insensibilité à l'hormone de croissance avec dysrégulation immunitaire 1 et 2 (GHISID1 et GHISID2). ▪ La présence d'autoanticorps anti-GM-CSF neutralisants peut conduire à une protéinose alvéolaire pulmonaire et à une méningite cryptococcique. ▪ Le traitement des dysfonctions de STAT5 implique, entre autres, l'utilisation de combinaisons prolongées et prophylactiques d'antifongiques ou d'antibiotiques, et de rituximab lors de la présence d'autoanticorps anti-GM-CSF neutralisants. ▪ Selon les cliniciens, le test de pSTAT5 est important pour la prise en charge rapide des patients puisqu'il permet de préciser le diagnostic, d'orienter la prise en charge et de prévenir l'aggravation ou le développement d'auto-immunité et d'infections potentielles. ▪ Selon les cliniciens, l'ajout au <i>Répertoire</i> permettrait de promouvoir la disponibilité du test et compléterait l'offre de service de diagnostic moléculaire des EII actuellement en déploiement au Québec par le RQDM. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bien que le test soit disponible depuis quelques années, les cliniciens ont souligné sa méconnaissance et la difficulté d'y avoir accès. Ce facteur contribue à maintenir un sous-diagnostic de ces maladies, comme discuté dans la littérature consultée [Abolhassani et al., 2020].

	CONSTATS	INCERTITUDES
CLINIQUE	<p>Le test de pSTAT5 réalisé par CMF permettrait :</p> <ul style="list-style-type: none"> de détecter et de confirmer les anomalies fonctionnelles de STAT5 observées dans certaines EII, telles que les syndromes d'insensibilité à l'hormone de croissance avec dysrégulation immunitaire 1 et 2; de détecter la présence d'autoanticorps anti GM-CSF neutralisants dans le plasma des patients présentant une protéinose alvéolaire pulmonaire et une méningite cryptococcique; de vérifier la fonctionnalité des variants de signification incertaine (VSI) de <i>STAT5</i> ou d'autres gènes impliqués dans la voie de signalisation (p. ex. <i>CSF2RA</i>) identifiés à la suite d'analyses génétiques; de cibler les investigations génétiques (gènes potentiellement en cause) si elles n'ont pas été réalisées précédemment; d'orienter le choix de traitement et d'améliorer les résultats de santé du patient. 	<ul style="list-style-type: none"> Aucune étude de validation analytique n'a été repérée. L'utilité clinique est basée sur des études descriptives comportant un petit nombre de patients en raison de la rareté des conditions associées à STAT5.
ORGANISATIONNELLE	<ul style="list-style-type: none"> Le test de pSTAT5 est offert par le laboratoire d'immunologie de la grappe Montréal - CHU Sainte-Justine depuis 2015. Il a été effectué jusqu'en 2024 sous le code 20978 du <i>Répertoire</i> : Marquage de surface ou intracellulaire (par marqueur), avec une valeur pondérée inférieure (14,70) à celle estimée pour le test pSTAT5 (368,30). Le nombre de tests annuels réalisés entre 2015 et 2021 par le laboratoire d'immunologie de la grappe Montréal - CHU Sainte-Justine est de 16 à 18. 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 éventuelle de la volumétrie. Les cliniciens consultés jugent adéquat le temps de réponse de 24 à 36 heures proposé par le laboratoire demandeur. 	<ul style="list-style-type: none"> Un bris de service pour le test de pSTAT5 par CMF a été observé dans les dernières années (2019-2023), dû principalement au manque de personnel.
SOCIOCULTURELLE	<ul style="list-style-type: none"> Des sociétés savantes et les cliniciens consultés recommandent l'utilisation des tests fonctionnels de STAT5 dans le diagnostic des EII associées à STAT5. L'ajout éventuel du test de pSTAT5 au <i>Répertoire</i> est en adéquation avec la Politique québécoise pour les maladies rares et l'offre de service de diagnostic moléculaire du RQDM pour les EII. 	

	CONSTATS	INCERTITUDES
ÉCONOMIQUE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La valeur pondérée soumise pour cette analyse est de 368,30. ▪ Le risque économique de l'introduction de cette analyse est considéré comme faible, notamment en raison du nombre de cas. Aucun signal n'indique que son utilisation, spécifique au contexte de certaines EII, pourrait constituer une utilisation non responsable des ressources. ▪ L'introduction de l'analyse proposée au <i>Répertoire</i> pourrait engendrer, au cours des trois premières années, des coûts additionnels de 21 800 \$. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ L'efficacité de l'analyse proposée ne peut être évaluée avec justesse étant donné que les résultats cliniques et les coûts ne peuvent être adéquatement mesurés ou approximés.

RECOMMANDATION DE L'INESSS

RECOMMANDATION DE L'INESSS
À la lumière des constats formulés ci-dessus, l'INESSS recommande au ministre d'introduire la détermination du statut de phosphorylation de STAT5 par cytométrie en flux au <i>Répertoire</i> .
Arguments soutenant la recommandation
<ul style="list-style-type: none">▪ la valeur clinique de l'évaluation du statut de pSTAT5 par CMF est reconnue par la littérature scientifique et par les cliniciens consultés. Le test permet la détection des défauts de pSTAT5, la confirmation de la présence d'autoanticorps anti-GM-CSF de même que l'analyse de la pathogénicité des variants identifiés par les analyses génétiques. Il aide à la prise en charge des patients en diminuant l'errance diagnostique souvent observée avec les maladies rares et permet d'offrir un traitement approprié rapidement;▪ l'analyse est disponible depuis plusieurs années dans le réseau québécois de la santé et des services sociaux;▪ cette analyse est recommandée par les sociétés savantes et les cliniciens spécialisés dans le diagnostic de certaines EII. De plus, elle est en concordance avec la Politique québécoise pour les maladies rares et complète l'offre de service de diagnostic moléculaire des EII du RQDM;▪ le risque économique de l'inscription de l'analyse au <i>Répertoire</i> est considéré comme étant très faible. <p>Le ou les laboratoires désignés devront satisfaire aux exigences de la norme ISO 15189.</p>

RÉFÉRENCES

- Abolhassani H, Azizi G, Sharifi L, Yazdani R, Mohsenzadegan M, Delavari S, et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Expert Rev Clin Immunol* 2020;16(7):717-32.
- Acres MJ, Gothe F, Grainger A, Skelton AJ, Swan DJ, Willet JDP, et al. Signal transducer and activator of transcription 5B deficiency due to a novel missense mutation in the coiled-coil domain. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(1):413-6.e4.
- Arango-Franco CA, Migaud M, Ramírez-Sánchez IC, Arango-Bustamante K, Moncada-Vélez M, Rojas J, et al. Anti-GM-CSF Neutralizing Autoantibodies in Colombian Patients with Disseminated Cryptococcosis. *J Clin Immunol* 2023;43(5):921-32.
- Ataya A, Knight V, Carey BC, Lee E, Tarling EJ, Wang T. The Role of GM-CSF Autoantibodies in Infection and Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis: A Concise Review. *Front* 2021;12
- Bitar M, Boettcher M, Boldt A, Hauck F, Köhl U, Liebert UG, et al. Flow cytometric measurement of STAT5 phosphorylation in cytomegalovirus-stimulated T cells. *Cytometry A* 2021;99(8):774-83.
- Caldirola MS, Martinez MP, Bezrodnik L, Zwirner NW, Gaillard MI. Immune Monitoring of Patients With Primary Immune Regulation Disorders Unravels Higher Frequencies of Follicular T Cells With Different Profiles That Associate With Alterations in B Cell Subsets. *Front* 2020;11:576724.
- 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.
- 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. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(10):3342-7.
- Haute autorité de santé (HAS). Guide Méthodologique : Test compagnon associé à une thérapie ciblée : définitions et méthode d'évaluation. France : HAS; 2014. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide_meth_court_test_cpagnon_vd.pdf.
- Hildebrandt J, Yalcin E, Bresser H-G, Cinel G, Gappa M, Haghighi A, et al. Characterization of CSF2RA mutation related juvenile pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9(1):171.
- Ito M, Nakagome K, Ohta H, Akasaka K, Uchida Y, Hashimoto A, et al. Elderly-onset hereditary pulmonary alveolar proteinosis and its cytokine profile. *BMC Pulmonary Medicine* 2017;17(1):40.

- Kim U et Shin HY. Genomic Mutations of the STAT5 Transcription Factor Are Associated with Human Cancer and Immune Diseases. *Int* 2022;23(19).
- Luo J, Ming B, Zhang C, Deng X, Li P, Wei Z, et al. IL-2 Inhibition of Th17 Generation Rather Than Induction of Treg Cells Is Impaired in Primary Sjögren's Syndrome Patients. *Front* 2018;9
- Mannurita SC. Detecting protein phosphorylation and cell signaling by flow cytometry. *Young Researcher's Corner*. Autumn 2011 éd. Europe : European Society for Immunodeficiencies (ESID); 2011. Disponible à : <https://esid.org/Education/DETECTING-PROTEIN-PHOSPORYLATION-AND-CELL-SIGNALING-BY-FLOW-CITOMETRY> (consulté le 2024-05-16).
- 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. 2023 éd. Québec, Québec, Canada : La Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux; 2022. Disponible à : www.msss.gouv.qc.ca.
- Mortha A, Remark R, Del Valle DM, Chuang LS, Chai Z, Alves I, et al. Neutralizing Anti-Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor Autoantibodies Recognize Post-Translational Glycosylations on Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor Years Before Diagnosis and Predict Complicated Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2022;163(3):659-70.
- Smith MR, Satter LRF, Vargas-Hernández A. STAT5b: A master regulator of key biological pathways. *Front* 2023;13
- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2022;42(7):1473-507.

**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

