

Évaluation du statut de  
phosphorylation de STAT3 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 STAT3 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 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 978-2-550-99111-3 (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, 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](mailto: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 STAT3 par cytométrie en flux. Avis avec recommandations rédigé par Chantale Provost et Khesraw Muradqadam. Québec, Qc : INESSS; 2024. 29 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<sup>r</sup> Hugo Chapdelaine**, médecin spécialiste immunologue-allergologue, Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM)

**D<sup>re</sup> Katherine D'Astous-Gauthier**, médecin spécialiste immunologue-allergologue, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

**D<sup>r</sup> Louis Marois**, médecin spécialiste immunologue-allergologue-pédiatre, Centre hospitalier universitaire de Québec–Université Laval (CHU de Québec-Université Laval)

**D<sup>r</sup> 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.....	4
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 du demandeur et des cliniciens consultés.....	15
5 DIMENSION ORGANISATIONNELLE.....	16
5.1 Perspective des cliniciens consultés.....	16
5.1.1 Couverture des besoins provinciaux.....	16
5.1.2 Conséquences envisagées de l'ajout du test au <i>Répertoire</i> .....	16
5.1.3 Prescripteurs du test.....	16
5.1.4 Mécanisme de contrôle ou d'approbation des demandes.....	17
5.1.5 Modalité d'administration du test.....	17
5.1.6 Test comparateur.....	17
5.1.7 Temps de réponse proposé.....	17
6 DIMENSION SOCIOCULTURELLE.....	18
6.1 Recommandations des sociétés savantes et de groupes d'experts.....	18
6.2 Contexte social et politique.....	19

7	DIMENSION ÉCONOMIQUE.....	20
7.1	Efficienc	20
7.1.1	Revue de la documentation scientifique.....	20
7.1.2	Évaluation par l'INESSS.....	20
7.2	Analyse d'impact budgétaire .....	21
	CONSTATS .....	23
	RECOMMANDATION DE L'INESSS.....	26
	RÉFÉRENCES .....	27

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Description de la demande.....	1
Tableau 2	Questions d'évaluation .....	2
Tableau 3	Dysfonctions de la pSTAT3 associées aux erreurs innées de l'immunité.....	7
Tableau 4	Validation clinique de la CMF par des méthodes orthogonales pour la détection des défauts de phosphorylation et de déphosphorylation de STAT3 .....	11
Tableau 5	Utilité clinique relative à la précision ou à la confirmation du diagnostic de l'analyse des défauts de phosphorylation et de déphosphorylation de pSTAT3 .....	13
Tableau 6	Publications des lignes directrices, recommandations et positions de sociétés savantes concernant le diagnostic des EII.....	18
Tableau 7	Impact budgétaire lié à l'introduction au <i>Répertoire</i> du test de pSTAT3 par CMF.....	22

## LISTE DES FIGURES

Figure 1	Algorithme d'utilisation de l'analyse de pSTAT3 .....	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 STAT3 (*signal transducer and activator of transcription 3*) 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 phosphorylation de STAT3 (pSTAT3). 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 STAT3 est un facteur de transcription impliqué dans la voie de signalisation JAK<sup>1</sup>-STAT, laquelle joue un rôle dans les processus de l'immunité. Un mauvais fonctionnement de STAT3 peut provoquer des EII. L'évaluation du statut de pSTAT3 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 pSTAT3.

## 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 STAT3 comprennent le syndrome hyper-IgE (syndrome de Job) et la maladie auto-immune multisystémique infantile de type 1. Elles se manifestent entre autres par des susceptibilités accrues aux infections, des retards de

---

<sup>1</sup> Janus kinase (de l'anglais *Janus activated kinase*).

croissance ou des maladies auto-immunes variées selon le défaut de pSTAT3. La présence d'autoanticorps anti-IL-6<sup>2</sup> est une phénotypie des EII associée à STAT3, qui se présente par une diminution de STAT3, des infections récurrentes de la peau et des poumons et une inflammation systémique. 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 STAT3 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 STAT3. Il sert également à évaluer la pathogénicité des variants identifiés par des analyses génétiques dans le gène *STAT3* et d'autres gènes impliqués dans la voie de signalisation de STAT3.

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 pSTAT3 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 pSTAT3 dans le diagnostic de certaines EII. L'ajout éventuel d'un test fonctionnel comme celui de pSTAT3 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).

---

<sup>2</sup> Interleukine 6.

## Dimension économique

### Efficiences

Aucune étude économique évaluant l'efficacité d'une analyse permettant la détermination du statut de pSTAT3 n'a été repérée. Compte tenu de l'absence de données mettant en relation les coûts et les bénéfices cliniques anticipés d'un tel test, 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 5 500 \$.

## Conclusions

À la lumière des constats formulés ci-dessus, l'INESSS recommande l'introduction de l'analyse portant sur la détermination du statut de pSTAT3 par CMF au *Répertoire*, étant donné que :

- la valeur clinique de l'évaluation du statut de pSTAT3 par CMF est reconnue dans la littérature scientifique et par les cliniciens consultés. Le test permet la détection des défauts de (dé)phosphorylation de STAT3, la confirmation de la présence d'autoanticorps anti-IL-6 de même que l'analyse de la pathogénicité des variants identifiés par les analyses génétiques. 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 environ dix ans 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;
- 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 STAT3 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 STAT3 (*signal transducer and activator of transcription 3*) protein in patients suspected of suffering from certain inborn errors of immunity (IEI).

### Methodology

The evaluation approach included 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 STAT3 phosphorylation assay (pSTAT3). A budgetary impact analysis considering the costs associated with adding this test to the *Répertoire* was also conducted. Costs were projected over a three-year timeframe 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 à fins de remboursement (DER).

### Evaluation background

The STAT3 protein is a transcription factor involved in the JAK<sup>3</sup>-STAT signaling pathway, which plays a role in immune processes. Malfunction of STAT3 can lead to IEIs. Assessment of pSTAT3 status by FC can determine whether the protein is functional.

This assay is offered since 2015 by the Cluster Immunology Laboratory Montreal - CHU Sainte-Justine to aid in the diagnosis of IEIs associated with pSTAT3 defects.

---

<sup>3</sup> Janus kinase (from *Janus activated kinase*).

## Population dimension

IEIs are a group of rare genetic diseases that are generally caused by pathogenic genetic variants that compromise innate or adaptive immunity. STAT3-associated IEIs include hyper-IgE syndrome (Job syndrome) and childhood multisystem autoimmune disease type 1. Their manifestations include increased susceptibility to infections, stunted growth or various autoimmune diseases depending on the pSTAT3 defect. The presence of -anti-IL6 autoantibodies<sup>4</sup> is a STAT3-associated phenocopy of IEI, which presents with decreased pSTAT3, recurrent skin and lung infections and systemic inflammation. 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 STAT3 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 STAT3-associated IEI. It is also used to assess the pathogenicity of variants identified by genetic analysis in the *STAT3* gene and other genes involved in the STAT3 signaling pathway.

The results of the analysis could lead to improved patient management, particularly regarding the use of targeted therapies. The addition of the pSTAT3 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 handle an increase in volume.

## Socio-cultural dimension

Many of the learned societies and clinicians consulted recommend the pSTAT3 test for the diagnosis of certain IEIs. The eventual addition of a functional test like pSTAT3 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).

---

<sup>4</sup> Interleukin 6.

## Economic dimension

### Efficiency

No economic studies assessing the cost-effectiveness of a test to determine pSTAT3 status have been identified. Given the absence of data linking the costs and anticipated clinical benefits of such a test, 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.

### Budget impact analysis

A budget impact analysis was also conducted, considering the costs associated with adding this test to the *Répertoire*. These costs were projected over a three-year timeframe from the perspective of the Quebec healthcare system. The addition of the proposed test could generate additional costs of around \$5,500 over the first three years.

## Conclusions

The INESSS recommends that the analysis of pSTAT3 status determination by FC be included in the *Répertoire*, given that:

- The clinical value of pSTAT3 status assessment by FC is recognized in the scientific literature and by the clinicians consulted. The test enables the detection of STAT3 (de)phosphorylation defects, confirmation of the presence of anti-IL-6 autoantibodies, and analysis of the pathogenicity of variants identified by genetic analysis. It assists in the appropriate management of patients, to reduce the diagnostic wandering often observed with rare diseases, and to offer appropriate treatment rapidly;
- analysis has been available in the Quebec health and social services network for around ten years;
- the use of analysis in the context of IELs would be a responsible use of resources;
- 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 IRE molecular diagnostic services;
- 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
CHU	Centre hospitalier universitaire
CMF	Cytométrie en flux
CRP	Protéine réactive C (de l'anglais <i>C-reactive protein</i> )
DER	Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement
DIP	Déficits immunitaires primaires
DOCK8	Protéine dédicatrice de la cytokinèse 8
EII	Erreur innée de l'immunité
ERBIN	Protéine interagissant avec le récepteur Erb-B2 tyrosine kinase 2 (de l'anglais <i>Erb-B2 receptor tyrosine kinase 2 (ErbB2) Interacting protein</i> )
ESID	European Society for Immunodeficiencies
GOF	Gain de fonction (de l'anglais <i>gain of function</i> )
HAS	Haute autorité de santé
IFN	Interféron
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
IL6R	Récepteur de l'IL-6
IL6ST	Glycoprotéine 130 ou transducteur de signal de la famille des cytokines interleukine 6
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
JAK	Janus kinase (de l'anglais <i>Janus activated kinase</i> )
LOF	Perte de fonction (de l'anglais <i>lost of function</i> )
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
PQDNSU	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire
pSTAT3	Phosphorylation de STAT3
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> )
Th17	Lymphocyte T auxiliaire 17
TNF- $\alpha$	Facteur de nécrose tumorale alpha
VSI	Variant de signification incertaine
ZNF341	Protéine doigt de zinc 341

# 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 médicale<sup>5</sup>.

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 STAT3 (*signal transducer and activator of transcription 3*) 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**

<b>Demandeur</b>	Grappe Montréal - CHU Sainte-Justine
<b>Nom de l'analyse</b>	Détermination du statut de phosphorylation de la protéine STAT3 (pSTAT3) par CMF
<b>Objectif</b>	Contribuer au diagnostic et orienter le traitement de certaines EII
<b>Population cible</b>	Patients suspectés des troubles suivants : <ul style="list-style-type: none"><li>▪ syndrome hyper-IgE, aussi appelé syndrome de Job;</li><li>▪ auto-immunité multisystémique infantile de type 1;</li><li>▪ présence d'autoanticorps neutralisants anti-IL-6.</li></ul>
<b>Intervention proposée</b>	Évaluation du statut de pSTAT3 par CMF au moyen d'un protocole maison à partir des cellules mononucléées du sang périphérique
<b>Modalités, trajectoire de l'échantillon et temps de réponse</b>	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.
<b>Valeur pondérée</b>	310,41
<b>Analyses prévues annuellement</b>	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; IgE : immunoglobuline E; IL-6 : interleukine 6; pSTAT3 : phosphorylation de STAT3; STAT3 : transducteur de signal et activateur de transcription 3 (de l'anglais *signal transducer and activator of transcription 3*).

<sup>5</sup> 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 pSTAT3 par CMF chez les patients suspectés ou diagnostiqués d'EII associées à STAT3.

## 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**

DIMENSION	QUESTIONS D'ÉVALUATION
Populationnelle	Dans quelle mesure la détermination du statut de pSTAT3 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 pSTAT3 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 pSTAT3 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 pSTAT3 par CMF?
Économique	L'évaluation du statut de pSTAT3 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 pSTAT3?

**Sigles et acronymes** : CMF : cytométrie en flux; EII : erreur innée de l'immunité; pSTAT3 : phosphorylation de STAT3; STAT3 : transducteur de signal et activateur de transcription 3 (de l'anglais *signal transducer and activator of transcription 3*).

## 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 une conseillère en information scientifique de l'INESSS. Les moteurs de recherche et bases de données MEDLINE, Embase, EBM Reviews (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews) et CINAHL Complete ont été interrogés en mai 2024 en tenant compte des concepts suivants : STAT3, 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 pSTAT3 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 quatre 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 documentation économique a été effectué afin de repérer des données relativement à l'efficacité de la détermination du statut de pSTAT3 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 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*<sup>6</sup> 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.

---

<sup>6</sup> 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](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 STAT3 (*signal transducer and activator of transcription 3*) est un facteur de transcription impliqué dans la voie de signalisation JAK-STAT, laquelle joue un rôle dans les processus de l'immunité, de la division cellulaire, de la mort cellulaire et de la formation de tumeurs. STAT3 est activée par phosphorylation et transmet notamment des signaux pour la maturation des cellules immunitaires, dont les lymphocytes T et les lymphocytes B. Un mauvais fonctionnement de STAT3 peut provoquer des troubles associés aux EII (annexe F du document *Annexes complémentaires*) [MEDLINE PLUS, 2024; Kniffin et McKusick, 2023a; Tangye *et al.*, 2022].

L'évaluation du statut de pSTAT3 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-IL-6, qui neutralisent l'IL-6 circulant et créent une absence de la pSTAT3 induite par l'IL-6. La méthode analytique proposée par le demandeur est présentée à l'annexe G du document *Annexes complémentaires*.

### 2.2 Situation actuelle

Le test de pSTAT3 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 pour le test pSTAT3 (310,41), ce qui engendre des coûts pour le laboratoire.

Le nombre de tests réalisés entre 2015 et 2021 par le laboratoire d'immunologie de la grappe Montréal - CHU Sainte-Justine est de 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.

Par ailleurs, selon la banque provinciale des analyses réalisées hors Québec, 6 tests ont été effectués à l'extérieur de la province au cours de la période 2021-2022 à un coût moyen de 835 \$ par envoi, incluant le transport.

## 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 STAT3, les défauts de phosphorylation ou de déphosphorylation peuvent être le résultat d'un variant pathogène entraînant la perte ou le gain de fonction du gène *STAT3* ou d'un autre gène impliqué dans la voie de signalisation de STAT3. Ils peuvent aussi être le résultat de la présence d'autoanticorps anti-IL-6.

Le [tableau 3](#) présente les principales caractéristiques cliniques des EII associées aux défauts de phosphorylation et de déphosphorylation de STAT3 ainsi que les traitements associés.

**Tableau 3 Dysfonctions de la pSTAT3 associées aux erreurs innées de l'immunité**

MALADIE	HÉRÉDITÉ	TYPE DE VARIANT DE STAT3	INCIDENCE, APPARITION DE LA MALADIE	CELLULES AFFECTÉES	DÉFICIENCE FONCTIONNELLE	CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ASSOCIÉES	TRAITEMENT
<b>Défauts de phosphorylation de la protéine STAT3</b>							
Syndrome hyper-IgE (syndrome de Job) lié à STAT3*	Autosomique dominante négative†	Germinal, perte de fonction	Incidence : 1/1 000 000 Apparition : durant la petite enfance, mais souvent diagnostiqué à l'âge adulte	↓ Th17, lymphopénie des cellules B mémoire, éosinophilie	IgE élevées, ↓ production d'anticorps spécifiques, ↓ pSTAT3	Dermatite eczématoïde, infections cutanées bactériennes ( <i>S. aureus</i> ), pneumonies récurrentes, candidose mucocutanée chronique, caractéristiques faciales distinctives‡, dermatose sévère	Antibiotiques et antifongiques prophylactiques, thérapies antiseptiques pour la peau, dupilumab, greffe de cellules souches hématopoïétiques
<b>Défauts de déphosphorylation de la protéine STAT3</b>							
Maladie auto-immune multisystémique infantile de type 1	Autosomique dominante et variants <i>de novo</i> , pénétrance incomplète possible	Germinal, gain de fonction	Incidence : 1/1 000 000 Apparition : tôt durant l'enfance	Différenciation des cellules Th17, ↓ des cellules T régulatrices, mémoires B « switched » et NKT	Phosphorylation prolongée de STAT3	Lymphoprolifération, infections récurrentes ou sévères précoces, cytopénie, retard de croissance staturo-pondérale, polyarthrite rhumatoïde, maladies auto-immunes variables (p. ex. syndrome de Sjögren)	Auparavant limité à une thérapie immunosuppressive et immunomodulatrice (stéroïdes et anticorps anti-TNF-α), plus récemment utilisation d'inhibiteurs de la voie JAK/STAT
<b>Phénocopie d'EII</b>							
Autoanticorps anti-IL-6 neutralisants	s.o.	s.o.	Incidence : inconnue Apparition : jeunes enfants et adultes	s.o.	↓ pSTAT3 Dosage des autoanticorps anti-IL-6 Protéine réactive C non augmentée dans le sérum	Infections récurrentes de la peau et des poumons, principalement causées par des staphylocoques, inflammation systémique, cellulite	Antibiotiques en présence de symptômes

**Sources :** Traduit de Tangye *et al.* [2022], sous licence gratuite CC BY 4.0 DEED Attribution 4.0 International (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) et modifié selon les publications de Hafsi et Yarrarapu [2023]; Kniffin et McKusick [2023b]; Kniffin et McKusick [2023a]; Ott *et al.* [2023]; Deng *et al.* [2022]; Hamosh et Kniffin [2021]; Hsu *et al.* [2020]; Bloomfield *et al.* [2019]; Orphanet [2019]; Severin *et al.* [2019]; Luo *et al.* [2018]; Chandrasekaran *et al.* [2016]; Isomäki *et al.* [2015]; Vogel *et al.* [2015]; Orphanet [2012].

**Sigles et acronymes :** AA : autoanticorps; Ig : immunoglobuline; NKT : lymphocytes NKT (de l'anglais *natural killer T cell*); Th17 : lymphocytes Th17; pSTAT3 : phosphorylation de STAT3; *S. aureus* : *staphylococcus aureus*; s.o. : sans objet.

\* Il est à noter que des variants pathogéniques dans d'autres gènes impliqués dans la voie de signalisation de JAK-STAT, tels que *IL6ST*, *ZNF341*, *ERBIN* et *IL6R*, sont aussi reconnus pour causer une augmentation des IgE et induire des défauts de phosphorylation de STAT3 à cause d'une absence de signal en amont [Kniffin et McKusick, 2023b].

† Effet dominant négatif : Cette situation correspond à la frontière entre les mutations entraînant une perte de fonction et celles entraînant un gain de fonction. L'effet dominant négatif survient lorsque la protéine codée par le gène muté, dénommé allèle antimorphe, perd sa fonction et interfère avec la fonction de la protéine de l'allèle normal chez les hétérozygotes. De telles mutations caractérisent les gènes codant les protéines de structure, ou capables de former des homo- ou des hétérodimères : ces mutations entraînent des modifications conformationnelles qui affectent la fonction de la protéine normale [Hanna *et al.*, 2005].

‡ Peau rugueuse, asymétrie faciale, front proéminent, yeux enfoncés, arête nasale large et pointe du nez charnue, prognathisme [Orphanet, 2012].

### 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.

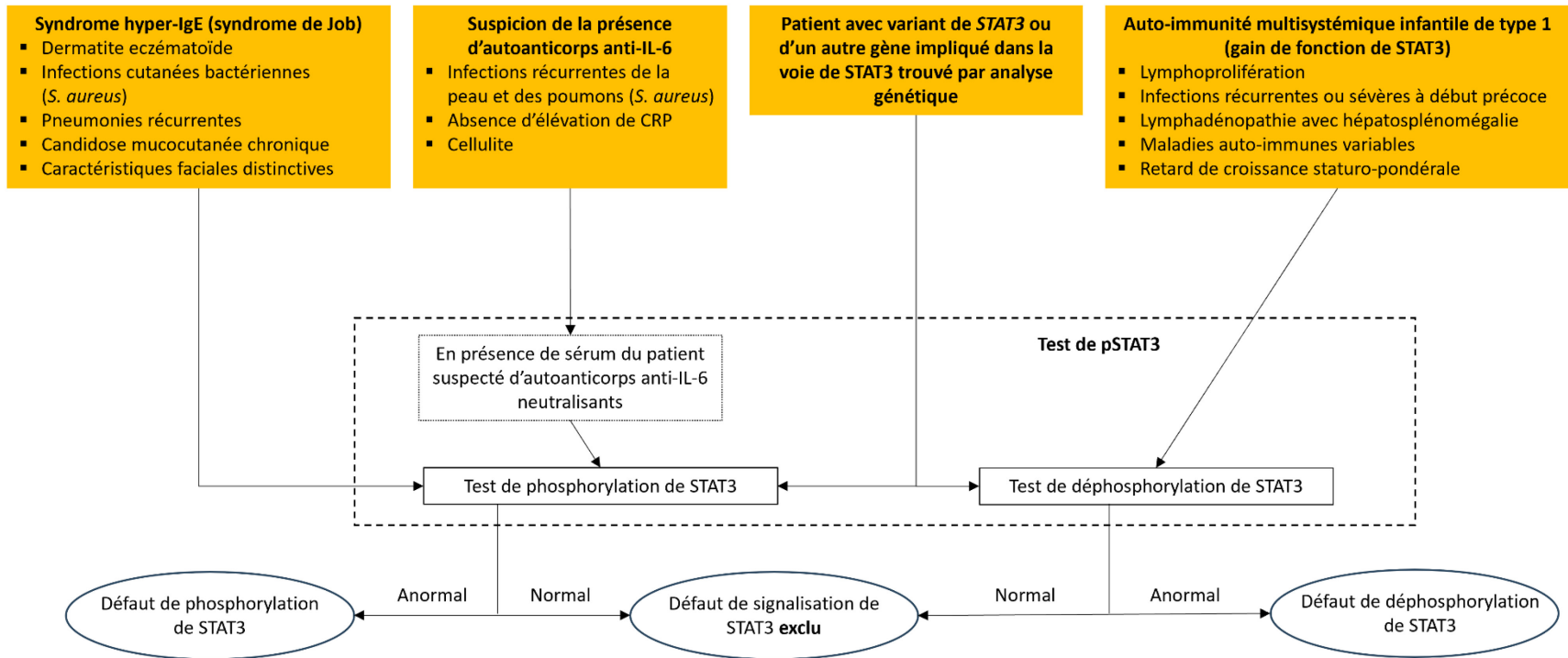
La recherche documentaire a également permis de soulever un sous-diagnostic potentiellement important des EII [Abolhassani *et al.*, 2020]. Cela a également été souligné par les cliniciens consultés.

### 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 pSTAT3 pourrait être demandé afin de préciser le diagnostic d'EII et d'orienter la prise en charge, soit les patients suspectés de syndrome hyper IgE, d'autoanticorps anti-IL-6, d'auto-immunité multisystémique infantile de type 1, ainsi que les patients pour lesquels un variant de signification incertaine (VSI) de *STAT3* ou d'un autre gène de la voie de *STAT3* 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 pSTAT3



**Source** : Tiré du document intitulé *Annexe Algorithme d'utilisation de l'analyse de (de)phosphorylation de STAT3* transmis par le demandeur en date du 16 mai 2024 et bonifié par des cliniciens consultés.

## 4 DIMENSION CLINIQUE

Les EII associées à des défauts de phosphorylation et de déphosphorylation de STAT3 étant rares, les données sur la validité et l'utilité clinique de la détermination du statut de pSTAT3 par CMF sont principalement issues d'études descriptives de cas ou de validations analytiques.

### 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 a permis de repérer une étude présentant des données de validation de l'analyse des défauts de phosphorylation des protéines STAT par CMF dans le diagnostic des EII [Bitar *et al.*, 2017]. L'objectif de l'étude était entre autres de démontrer la capacité de la CMF d'évaluer les défauts de phosphorylation de la protéine STAT3. Les auteurs ont procédé à l'analyse de 21 contrôles sains afin de déterminer des valeurs de référence de base de la pSTAT3 par CMF à la suite d'une stimulation avec l'IL-6 et d'évaluer la spécificité du test. Les résultats de CMF ont été comparés à ceux d'immunobuvardage de type western (*western blot*) afin de valider la méthode. Les résultats concordent, semblant démontrer une spécificité élevée de l'analyse.

Bien qu'une seule étude de validation ait été repérée, plusieurs des études descriptives retenues présentent des données d'analyse par CMF de pSTAT3 validées par des méthodes orthogonales (p. ex. essais luciférase, immunobuvardage, immunohistochimie). Celles-ci permettent d'appuyer la spécificité de la CMF dans la détermination du statut de pSTAT3 [Deng *et al.*, 2022; Beziat *et al.*, 2020; Severin *et al.*, 2019; Luo *et al.*, 2018; Bitar *et al.*, 2017; Murone *et al.*, 2017; Milner *et al.*, 2015]. Les résultats de ces études sont présentés dans le [tableau 4](#).

**Tableau 4 Validation clinique de la CMF par des méthodes orthogonales pour la détection des défauts de phosphorylation et de déphosphorylation de STAT3**

AUTEUR [ANNÉE], PAYS, DEVIS	PRÉSENTATION CLINIQUE, N	RÉSULTAT pSTAT3		
		CMF	MÉTHODE ORTHOGONALE	
Bitar <i>et al.</i> [2017] Allemagne Étude de validation	21 patients avec phénotype normal – contrôles	↑ pSTAT3	WB	↑ pSTAT3
Deng <i>et al.</i> [2022] Chine Étude descriptive	1 syndrome de dysrégulation immunitaire, pneumopathie interstitielle fatale	↑ pSTAT3 (DD)	WB	↑ pSTAT3 (DD)
			Essais luciférase	↑ pSTAT3 (DD)
Beziat <i>et al.</i> [2020] International Étude descriptive	8 syndromes hyper-IgE	↓ pSTAT3 (DP)	Essais luciférase	↓ pSTAT3 (DP)
Severin <i>et al.</i> [2019] Italie Étude descriptive	5 leucémies lymphocytaires chroniques	↑ pSTAT3 (DD)	WB	↑ pSTAT3 (DD)
Luo <i>et al.</i> [2018] Chine Étude descriptive	1 syndrome de Sjögren	↑ pSTAT3 (DD)	Immunohistochimie	↑ pSTAT3 (DD)
Milner <i>et al.</i> [2015] International Étude descriptive	8 patients avec lymphoprolifération et auto-immunité précoce des organes solides	↑ pSTAT3 (DD)	WB	↑ pSTAT3 (DD)
			Essais luciférase	↑ pSTAT3 (DD)

**Sigles et acronymes :** CMF : cytométrie de flux; DD : défaut de déphosphorylation; DP : défaut de phosphorylation; IL : interleukine; LOF : perte de fonction (de l'anglais *lost of function*); pSTAT3 : phosphorylation de STAT3; STAT3 : transducteur de signal et activateur de transcription 3 (de l'anglais *signal transducer and activator of transcription 3*); 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 phosphorylation et de déphosphorylation de STAT3, cinq études descriptives ont été retenues [Deng *et al.*, 2022; Yaakoubi *et al.*, 2022; Beziat *et al.*, 2020; Bloomfield *et al.*, 2019; Milner *et al.*, 2015]. Ces études appuient l'importance de la détermination du statut de pSTAT3 dans la confirmation du diagnostic et dans l'établissement du traitement des EII associées à STAT3. Les principaux résultats sont présentés au [tableau 5](#).

#### 4.2.1.1 Préciser ou confirmer le diagnostic

Les cinq études retenues démontrent que, combinée aux analyses moléculaires, la détermination du statut de pSTAT3 permet de préciser, de confirmer ou d'exclure le diagnostic d'EII associée à STAT3 [Deng *et al.*, 2022; Yaakoubi *et al.*, 2022; Beziat *et al.*, 2020; Bloomfield *et al.*, 2019; Milner *et al.*, 2015].

Selon trois de ces études, le test permet entre autres de confirmer la pathogénicité de nouveaux variants identifiés dans *STAT3* [Deng *et al.*, 2022; Beziat *et al.*, 2020; Bloomfield *et al.*, 2019] ou dans d'autres gènes impliqués dans la signalisation de STAT3 (p. ex *DOCK8*, *IL6ST*) et qui pourraient constituer des diagnostics différentiels des EII associées à STAT3 [Yaakoubi *et al.*, 2022]. Il permet également de confirmer le diagnostic d'autoanticorps anti-IL6 en démontrant leur présence dans le sérum des patients suspectés de cette phénotypie d'EII [Bloomfield *et al.*, 2019].

#### 4.2.1.2 Traitement et résultats de santé des patients

Les cinq études retenues présentent des cas de patients et une cohorte pour qui la détermination du statut de pSTAT3 a permis d'aider à la sélection d'une thérapie appropriée [Deng *et al.*, 2022; Yaakoubi *et al.*, 2022; Beziat *et al.*, 2020; Bloomfield *et al.*, 2019; Milner *et al.*, 2015].

Les thérapies incluent les greffes de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) pour les patients atteints d'une immunodéficience combinée avec une augmentation des IgE [Yaakoubi *et al.*, 2022], des inhibiteurs des JAK chez des patients avec des maladies pulmonaires interstitielles [Deng *et al.*, 2022] et des agents bloquants de l'IL-6 pour des patients présentant une lymphoprolifération et une auto-immunité précoce des organes solides [Milner *et al.*, 2015]. La majorité des patients ayant reçu ces traitements ciblés et pour lesquels des résultats de santé sont rapportés ont montré une amélioration notable de leur condition clinique [Deng *et al.*, 2022; Yaakoubi *et al.*, 2022; Milner *et al.*, 2015].

**Tableau 5 Utilité clinique relative à la précision ou à la confirmation du diagnostic de l'analyse des défauts de phosphorylation et de déphosphorylation de pSTAT3**

AUTEURS [ANNÉE] PAYS, DEVIS	POPULATION, N	MÉTHODE ANALYTIQUE	VARIANT GÉNÉTIQUE, N	RÉSULTATS pSTAT3	UTILITÉ CLINIQUE RELATIVE À LA CONFIRMATION DIAGNOSTIQUE ET À L'ÉTABLISSEMENT DU TRAITEMENT
<b>Défauts de phosphorylation* de la protéine STAT3</b>					
Yaakoubi <i>et al.</i> [2022] Tunisie, Chine, Bahreïn Étude descriptive	8 patients (5 familles) suspectés de syndrome hyper IgE ou d'immunodéficience combinée avec une augmentation des IgE  Âge : enfants 2-7 ans, adulte 40 ans	Séquençage, CMF	3 variants LOF de <i>STAT3</i>  2 variants de <i>DOCK8</i>	3/5 patients avec un variant de <i>STAT3</i> présentent une perte de fonction complète ou partielle de pSTAT3  2/3 patients avec un variant de <i>DOCK8</i> présentent une absence complète ou partielle de la pSTAT3	L'analyse fonctionnelle de pSTAT3, combiné aux analyses génétiques, contribue au diagnostic différentiel des hyper IgE (déficits de <i>STAT3</i> ) et des immunodéficiences combinées (déficit de <i>DOCK8</i> ), toutes deux associées à une augmentation des IgE.  <b>Thérapie</b> : GCSH pour les variants de <i>DOCK8</i> <b>Résultats de santé</b> : disparition rapide des lésions d'eczéma et du molluscum contagiosum
Beziat <i>et al.</i> [2020] Internationale Étude descriptive rétrospective	8 patients avec syndrome hyper-IgE  Âge : enfants 12-16 ans, adultes 25-47 ans	Séquençage, essais luciférase, CMF	7 nouveaux variants de <i>IL6ST</i> <sup>‡</sup>	Absence complète ou partielle de pSTAT3 après stimulation IL-6 (8 patients) et IL-27 (5 patients), mais pas IFN- $\alpha$ (5 patients)	La CMF permet de confirmer la pathogénicité des nouveaux variants de <i>IL6ST</i> chez les patients atteints du syndrome hyper-IgE.  <b>Thérapie</b> : N/A
<b>Défauts de déphosphorylation<sup>†</sup> de la protéine STAT3</b>					
Deng <i>et al.</i> [2022] Chine Étude descriptive / revue de la littérature	1 enfant avec syndrome de dysrégulation immunitaire, pneumopathie interstitielle fatale  Âge : 1 an	Séquençage, WB, essais luciférase, CMF	Nouveau variant GOF de <i>STAT3</i>	Hyperphosphorylation constitutive de <i>STAT3</i> avant et après stimulation avec IL-6	Le test de CMF permet de confirmer la pathogénicité du variant gain de fonction.
	7 patients avec maladies pulmonaires interstitielles (revue de la littérature)  Âge : 3 semaines à 19 ans	s.o.	7 variant GOF de <i>STAT3</i>		<b>Thérapies</b> : ruxolitinib, tofacitinib, tocilizumab <sup>§</sup> <b>Résultat de santé</b> : 1 patient décédé de défaillance respiratoire et 6 patients avec amélioration notable

AUTEURS [ANNÉE] PAYS, DEVIS	POPULATION, N	MÉTHODE ANALYTIQUE	VARIANT GÉNÉTIQUE, N	RÉSULTATS pSTAT3	UTILITÉ CLINIQUE RELATIVE À LA CONFIRMATION DIAGNOSTIQUE ET À L'ÉTABLISSEMENT DU TRAITEMENT
Milner <i>et al.</i> [2015] International Étude descriptive	1 enfant avec lymphoprolifération et auto-immunité précoce des organes solides Âge : 10 ans	Séquençage, WB, essais luciférase, CMF	1 nouveau variant GOF de STAT3	Déphosphorylation retardée de STAT3 après la stimulation avec IL-6	Le test permet de confirmer la fonctionnalité gain de fonction d'un nouveau variant de STAT3 <b>Thérapie</b> : anticorps monoclonal anti-IL-6 (tocilizumab) <b>Résultat de santé</b> : effet bénéfique sur les symptômes d'arthrite et sur l'épaississement de la peau
<b>Autoanticorps anti-IL-6</b>					
Bloomfield <i>et al.</i> [2019] Tchéquie Étude descriptive	1 enfant avec choc septique sévère ( <i>S. aureus</i> ), inflammation systémique sans ↑ de CRP Âge : 20 mois	CMF	s.o.	Diminution de la pSTAT3 des cellules contrôles lorsqu'incubées avec le sérum du patient (positif AA anti-IL-6 neutralisants)	La CMF de pSTAT3 permet de démontrer la présence d'AA anti-IL-6 neutralisants dans le sérum des patients et donc de confirmer le diagnostic. <b>Thérapie</b> : N/A

**Signes et acronymes** : CMF : cytométrie en flux; CRP : protéine réactive C; DOCK8 : protéine dédicatrice de la cytokinèse 8; GCSH : greffe de cellules souches hématopoïétiques; GOF : gain de fonction (de l'anglais *gain of function*); IFN : interféron; Ig : immunoglobuline; IL : interleukine; IL6ST : glycoprotéine 130 ou transducteur de signal de la famille des cytokines interleukine 6; LOF : perte de fonction (de l'anglais *lost of function*); pSTAT3 : phosphorylation de STAT3; *S.aureus* : *staphylococcus aureus*; s.o. : sans objet; STAT3 : transducteur de signal et activateur de transcription 3; WB : immunobuvardage de type western (de l'anglais *western blot*).

\* Sous-phosphorylation ou non-phosphorylation.

† Phosphorylation constitutive ou hyperphosphorylation.

‡ Il s'agit de 7 nouveaux variants de *IL6ST* identifiés chez 8 patients [Beziat *et al.*, 2020].

§ Un patient a reçu uniquement du ruxolitinib, deux ont reçu uniquement du tofacitinib et quatre ont reçu du tocilizumab associé au ruxolitinib ou au tofacitinib [Deng *et al.*, 2022].

#### 4.2.2 Perspective du demandeur et des cliniciens consultés

Le demandeur et les cliniciens consultés corroborent les principaux constats de la revue de la littérature scientifique en ce qui concerne l'utilité clinique de l'analyse de pSTAT3 par CMF chez les patients atteints de certaines EII. Ils soulignent que les résultats de cette analyse permettent :

- de détecter rapidement des défauts de phosphorylation et de déphosphorylation de la protéine;
- d'infirmier ou de confirmer la pathogénicité des nouveaux variants génétiques et des VSI de *STAT3* mis en évidence par les analyses génétiques, ainsi que dans d'autres gènes impliqués dans la signalisation de *STAT3*, tels que *IL6ST*, *ZNF341*, *ERBIN* et *IL6R*;
- de préciser ou de confirmer le diagnostic d'EII associée à *STAT3* et donc d'anticiper les complications (pronostic), d'orienter le choix du traitement (p. ex. antibioprophylaxie anti-infectieuse, thérapies immunomodulatrices par des inhibiteurs de JAK/STAT, allogreffes de cellules souches hématopoïétiques) et d'améliorer les issues de santé et la qualité de vie des patients.

De plus, ils ajoutent que les résultats de pSTAT3 permettent de cibler les analyses génétiques, de soutenir leur interprétation et d'en limiter potentiellement les coûts.

Certains des cliniciens consultés soulignent que l'obtention rapide du résultat du test de pSTAT3 et le diagnostic précoce de l'EII pourraient mener à une possible diminution des hospitalisations liées aux infections et aux complications de la maladie.

## 5 DIMENSION ORGANISATIONNELLE

La dimension organisationnelle repose sur la perspective 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 pSTAT3 par CMF ait été observé dans les dernières années (2019-2023), dû principalement au manque de personnel formé, et que des envois hors Québec aient été réalisés pendant cette période, le laboratoire demandeur estime avoir désormais 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 pSTAT3 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 également 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 pSTAT3 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 de la pertinence 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 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 STAT3.

#### **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 Test comparateur**

Les cliniciens consultés ont mentionné que la quantification des cellules Th17 est parfois utilisée pour le diagnostic des pertes de fonction de STAT3. Toutefois, elle ne permet pas d'identifier les autres défauts de phosphorylation liés à STAT3, comme les gains de fonction ou encore la présence d'autoanticorps anti-IL-6. De plus, selon les cliniciens consultés, cette technique est difficile à effectuer et cause de nombreux faux positifs. Les résultats obtenus sont donc souvent « indéterminés » et c'est pourquoi les cliniciens consultés ne recommandent pas son utilisation. Pour ces raisons, cette analyse n'a pas été retenue comme comparateur.

Par ailleurs, selon la littérature, la CMF permet le diagnostic des défauts de pSTAT3 plus rapidement et à partir de moins de cellules que d'autres méthodes d'analyses protéiques classiques, comme l'immunobuvardage ou les essais luciférase. Elle permet donc un diagnostic plus précoce et peut potentiellement conduire à de meilleures options de traitement et à de meilleurs résultats de santé pour le patient [Bitar *et al.*, 2017].

#### **5.1.7 Temps de réponse proposé**

Le test de pSTAT3 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 pSTAT3 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

Trois publications ont été repérées afin d'évaluer la dimension socioculturelle lors de la recherche de la littérature [Chinn *et al.*, 2020; Cordero *et al.*, 2020; Mannurita, 2011]. De plus, la perception 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

Trois sociétés savantes recommandent l'utilisation des tests fonctionnels de pSTAT3 dans le diagnostic des EII [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 pSTAT3 et y ont recours lorsqu'une EII associée à STAT3 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
Chinn <i>et al.</i> [2020] États-Unis	<b><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 &amp; Immunology</i></b> 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 STAT3, devraient être investigués par les immunologues pour le diagnostic des EII.
Cordero <i>et al.</i> [2020] Espagne	<b><i>Diagnosis and management of patients with primary immunodeficiencies</i></b> 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.
Mannurita [2011] Europe	<b><i>Detecting protein phosphorylation and cell signaling by flow cytometry</i></b> L'ESID propose la CMF comme une méthode avantageuse pour l'identification des défauts de phosphorylation et de la fonctionnalité des variants dans les protéines STAT, y compris STAT3, car elle permet l'analyse rapide et quantitative des protéines dans les cellules.

**Sigles et acronymes** : AAAAI : American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; EII : erreur innée 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.

## 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 les maladies associées aux 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 actuellement en déploiement par le Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM). L'introduction éventuelle du test fonctionnel de pSTAT3 au *Répertoire* sous un code spécifique est donc en adéquation avec cette politique. Par ailleurs, l'analyse du statut de pSTAT1 dans le contexte du diagnostic des EII 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

Aucune étude évaluant l'efficience du test de pSTAT3 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 pSTAT3 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 310,41.
- L'ajout du test au *Répertoire* permettrait de réduire les coûts des analyses effectuées hors Québec évalués à 835 \$ 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'administrant plus promptement et, d'autre part, en diminuant 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 pSTAT3 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*, 27 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'analyses 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 pSTAT3 par CMF**

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
<b>Scénario <i>statu quo</i></b>				
Nombre d'analyses <sup>a</sup>	24	24	24	72
Coûts	5 983 \$	5 983 \$	5 983 \$	17 949 \$
<b>Nouveau scénario</b>				
Nombre d'analyses <sup>b</sup>	27	27	27	81
Impact brut <sup>c</sup>	7 815 \$	7 815 \$	7 815 \$	23 445 \$
Impact net <sup>d</sup>	1 832 \$	1 832 \$	1 832 \$	5 496 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles <sup>e</sup>			806 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés <sup>f</sup>			10 185 \$

<sup>a</sup> 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 6 tests seraient envoyés annuellement hors Québec (835 \$ chacun). À ceux-ci s'ajoutent des frais de transport par avion qui sont calculés.

<sup>b</sup> Dans ce scénario, l'ensemble des tests seraient réalisés dans la grappe Montréal - CHU Sainte-Justine (VP de 310,41). 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.

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

<sup>d</sup> 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).

<sup>e</sup> Dans ce scénario, une baisse de 10 % du nombre annuel de tests (soit 22 par an) est anticipée.

<sup>f</sup> Dans ce scénario, une hausse de 50 % du nombre annuel de tests (soit 33 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 5 500 \$. Les analyses de sensibilité réalisées montrent que l'impact budgétaire pourrait varier d'environ 800 à 10 200 \$.

# 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 consultés permettent d'établir l'argumentaire suivant relativement à la pertinence d'introduire au *Répertoire* l'évaluation du statut de pSTAT3 par CMF chez les patients suspectés de certaines EII.

	CONSTATS	INCERTITUDES
<b>POPULATIONNELLE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les EII sont un groupe de maladies génétiques rares. Elles peuvent causer des symptômes légers à sévères et potentiellement mortels.</li> <li>▪ Les EII associées à STAT3 peuvent être le résultat d'un défaut de phosphorylation ou de déphosphorylation de cette protéine lorsqu'il y a présence d'un variant pathogène entraînant la perte ou le gain de fonction du gène <i>STAT3</i> ou d'un autre gène impliqué dans la voie de signalisation de STAT3.</li> <li>▪ Les défauts de pSTAT3 peuvent aussi être le résultat de la présence d'autoanticorps anti-IL-6.</li> <li>▪ Les défauts de phosphorylation et de déphosphorylation de STAT3 peuvent mener au syndrome hyper-IgE (syndrome de Job) et à la maladie auto-immune multisystémique infantile de type 1, respectivement.</li> <li>▪ Le traitement des dysfonctions de STAT3 implique l'utilisation de combinaisons prolongées et prophylactiques d'antifongiques ou d'antibiotiques, de greffes de cellules souches hématopoïétiques et de thérapies immunomodulatrices, telles que des inhibiteurs de la voie JAK/STAT.</li> <li>▪ Selon les cliniciens, le test de pSTAT3 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 limiter l'errance diagnostique.</li> <li>▪ Selon les cliniciens, l'ajout au <i>Répertoire</i> de pSTAT3 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.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bien que le test soit disponible depuis quelques années, les cliniciens ont souligné la difficulté d'accès au test. Ce facteur contribue à maintenir un sous-diagnostic de ces maladies, comme discuté dans la littérature consultée [Abolhassani <i>et al.</i>, 2020].</li> </ul>

	CONSTATS	INCERTITUDES
CLINIQUE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Le test de pSTAT3 réalisé par CMF permettrait : <ul style="list-style-type: none"> <li>- de détecter et de confirmer les anomalies fonctionnelles de STAT3 observées dans certaines EII, telles que le syndrome hyper-IgE et la maladie auto-immune multisystémique infantile de type 1;</li> <li>- de détecter la présence d'autoanticorps anti-IL-6 neutralisants dans le plasma des patients présentant des infections bactériennes sévères ou chroniques;</li> <li>- de vérifier la fonctionnalité des variants de signification incertaine (VSI) de <i>STAT3</i> ou d'autres gènes impliqués dans la voie de signalisation (p. ex. <i>DOCK8</i>, <i>IL6ST</i>, <i>ZNF341</i>, <i>ERBIN</i> et <i>IL6R</i>) identifiés à la suite d'analyses génétiques;</li> <li>- de cibler les investigations génétiques (gènes potentiellement en cause) si elles n'ont pas été réalisées précédemment;</li> <li>- d'orienter le choix de traitement et d'améliorer les résultats de santé du patient.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Une seule étude de validation analytique a été repérée.</li> <li>▪ L'utilité clinique est basée sur des études descriptives comportant un petit nombre de patients (p. ex. rapport de cas, familles atteintes) en raison de la rareté des conditions associées à STAT3.</li> </ul>
ORGANISATIONNELLE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Le test de pSTAT3 est offert par le laboratoire d'immunologie de la grappe Montréal - CHU Sainte-Justine depuis 2015.</li> <li>▪ 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 pSTAT3 (310,41).</li> <li>▪ Le nombre de tests annuels réalisés entre 2015 et 2021 par le laboratoire d'immunologie de la grappe Montréal - CHU Sainte-Justine est de 18.</li> <li>▪ 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.</li> <li>▪ Les cliniciens consultés jugent adéquat le temps de réponse de 24 à 36 heures proposé par le laboratoire demandeur.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Un bris de service pour le test de pSTAT3 par CMF a été observé dans les dernières années (2019-2023), dû principalement au manque de personnel formé. Des envois hors Québec ont été réalisés pendant cette période.</li> </ul>
SOCIOCULTURELLE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les sociétés savantes et les cliniciens consultés recommandent les tests fonctionnels de STAT3 lorsqu'une EII associée à STAT3 ou la présence d'autoanticorps anti-IL-6 neutralisants est suspectée.</li> <li>▪ L'ajout éventuel du test de pSTAT3 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.</li> </ul>	

	CONSTATS	INCERTITUDES
<b>ÉCONOMIQUE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La valeur pondérée soumise pour cette analyse est de 310,41.</li> <li>▪ Le risque économique de l'introduction de cette analyse est considéré comme très faible, notamment en raison du nombre peu élevé de patients. Aucun signal n'indique que son utilisation, spécifique au contexte de certaines EII, pourrait constituer une utilisation non responsable des ressources.</li> <li>▪ L'introduction de l'analyse proposée au <i>Répertoire</i> pourrait engendrer, au cours des trois premières années, des coûts additionnels d'environ 5 500 \$.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ L'efficacité de l'analyse proposée ne peut pas être évaluée avec justesse étant donné que les résultats cliniques et les coûts ne peuvent être adéquatement mesurés ou approximatés.</li> </ul>

## RECOMMANDATION DE L'INESSS

RECOMMANDATION DE L'INESSS
À la lumière des constats formulés ci-dessus, l'INESSS recommande au ministre d'introduire l'évaluation du statut de phosphorylation de STAT3 par cytométrie en flux au <i>Répertoire</i> .
<b>Arguments soutenant la recommandation</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ la valeur clinique de l'évaluation du statut de pSTAT3 par CMF est reconnue dans la littérature scientifique et par les cliniciens consultés. Le test permet la détection des défauts de (dé)phosphorylation de STAT3, la confirmation de la présence d'autoanticorps anti-IL-6 de même que l'analyse de la pathogénicité des variants identifiés par les analyses génétiques. 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;</li><li>▪ L'analyse est disponible depuis plusieurs années dans le réseau québécois de la santé et des services sociaux;</li><li>▪ Cette analyse est recommandée par les sociétés savantes et les cliniciens consultés pour 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;</li><li>▪ Le risque économique de l'introduction de l'analyse au <i>Répertoire</i> est considéré comme étant très faible.</li></ul>
Le ou les laboratoires désignés devront satisfaire aux exigences de la norme ISO 15189.

## 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.
- Beziat V, Tavernier SJ, Chen YH, Ma CS, Materna M, Laurence A, et al. Dominant-negative mutations in human IL6ST underlie hyper-IgE syndrome. *J Exp Med* 2020;217(6):01.
- 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. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(5):1439-41.e9.
- Bloomfield M, Parackova Z, Cabelova T, Pospisilova I, Kabicek P, Houstkova H, Sediva A. Anti-IL6 Autoantibodies in an Infant With CRP-Less Septic Shock. *Front* 2019;10
- Chandrasekaran P, Zimmerman O, Paulson M, Sampaio EP, Freeman AF, Sowerwine KJ, et al. Distinct mutations at the same positions of STAT3 cause either loss or gain of function. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138(4):1222-4.e2.
- 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.
- Deng M, Li Y, Li Y, Mao X, Ke H, Liang W, et al. A Novel STAT3 Gain-of-Function Mutation in Fatal Infancy-Onset Interstitial Lung Disease. *Front* 2022;13
- Hafsi W et Yarrarapu SNS. Job Syndrome. *StatPearls*. Updated 2023 Aug 28 éd. Treasure Island, FL, USA : StatPearls Publishing; National Library of Medicine (NIH); 2023. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525947/> (consulté le 2024-08-09).
- Hamosh A et Kniffin CL. Autoimmune Disease, Multisystem, Infantile-Onset, 1; ADMIO1 # 615952. 10/05/2023 éd. Baltimore, MD, États-Unis : Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM); 2021. Disponible à : <https://www.omim.org/entry/615952> (consulté le 2024-03-19).
- Hanna N, Parfait B, Vidaud D, Vidaud M. Mécanismes et conséquences des mutations. *Med Sci (Paris)* 2005;21(11):969-80.

- 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](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide_meth_court_test_cpagnon_vd.pdf).
- Hsu AP, Davis J, Puck JM, Holland SM, Freeman AF. STAT3 Hyper IgE Syndrome. GeneReviews. March 26, 2020 éd. MA, USA : National Library of Medicine (NIH); 2020. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK25507/> (consulté le 2024-05-16).
- Isomäki P, Junttila I, Vidqvist K-L, Korpela M, Silvennoinen O. The activity of JAK-STAT pathways in rheumatoid arthritis: constitutive activation of STAT3 correlates with interleukin 6 levels. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(6):1103-13.
- Kniffin CL et McKusick VA. Signal Transducer and Activator of Transcription 3; STAT3; \* 102582. 10/03/2023 éd. Baltimore, MD, États-Unis : Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM); 2023a. Disponible à : <https://www.omim.org/entry/102582> (consulté le 2024-03-19).
- Kniffin CL et McKusick VA. Hyper-IgE Syndrome 1, autosomal dominant, with recurrent infections; HIES1; # 147060. 10/06/2023 éd. Baltimore, MD, États-Unis : Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM); 2023b. Disponible à : <https://www.omim.org/entry/147060> (consulté le 2024-03-19).
- 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-PHOSPHORYLATION-AND-CELL-SIGNALING-BY-FLOW-CITOMETRY> (consulté le 2024-05-16).
- MEDLINE PLUS. STAT3 gene : signal transducer and activator of transcription 3. August 1, 2019 éd. Bethesda, MD, USA : National Institutes of Health (NIH); 2024. Disponible à : <https://medlineplus.gov/genetics/gene/stat3/> (consulté le 2024-05-06).
- Milner JD, Vogel TP, Forbes L, Ma CA, Stray-Pedersen A, Niemela JE, et al. Early-onset lymphoproliferation and autoimmunity caused by germline STAT3 gain-of-function mutations. *Blood* 2015;125(4):591-9.
- 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 : La Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux; 2022. Disponible à : [www.msss.gouv.qc.ca](http://www.msss.gouv.qc.ca).

- Murone M, Radpour R, Attinger A, Chessex AV, Huguenin AL, Schürch CM, et al. The Multi-kinase Inhibitor Debio 0617B Reduces Maintenance and Self-renewal of Primary Human AML CD34(+) Stem/Progenitor Cells. *Mol Cancer Ther* 2017;16(8):1497-510.
- Orphanet. Maladie auto-immune multisystémique précoce associée à STAT3; ORPHA:438159. 2024-03-13 éd. Paris, France : Orphanet; 2019. Disponible à : <https://www.orpha.net/en/disease/detail/438159> (consulté le 2024-03-19).
- Orphanet. Syndrome hyper-IgE autosomique dominant par déficit en STAT3; ORPHA:2314. 2024-03-13 éd. Paris, France : Orphanet; 2012. Disponible à : <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/2314> (consulté le 2024-03-19).
- Ott N, Faletti L, Heeg M, Andreani V, Grimbacher B. JAKs and STATs from a Clinical Perspective: Loss-of-Function Mutations, Gain-of-Function Mutations, and Their Multidimensional Consequences. *J Clin Immunol* 2023;43(6):1326-59.
- Severin F, Frezzato F, Visentin A, Martini V, Trimarco V, Carraro S, et al. In Chronic Lymphocytic Leukemia the JAK2/STAT3 Pathway Is Constitutively Activated and Its Inhibition Leads to CLL Cell Death Unaffected by the Protective Bone Marrow Microenvironment. *Cancers (Basel)* 2019;11(12).
- 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.
- Vogel TP, Milner JD, Cooper MA. The Ying and Yang of STAT3 in Human Disease. *J Clin Immunol* 2015;35(7):615-23.
- Yaakoubi R, Mekki N, Ben-Mustapha I, Ben-Khemis L, Bouaziz A, Ben Fraj I, et al. Diagnostic challenge in a series of eleven patients with hyper IgE syndromes. *Front* 2022;13:1057679.

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

**Québec** 

### Siège social

2535, boulevard Laurier, 5<sup>e</sup> étage  
Québec (Québec) G1V 4M3  
418 643-1339

### Bureau de Montréal

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

[inesss.qc.ca](http://inesss.qc.ca)

