

# Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal du déficit immunitaire combiné sévère (SCID)

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

Direction de l'évaluation et de la pertinence  
des modes d'intervention en santé



# Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal du déficit immunitaire combiné sévère (SCID)

## *Rédaction*

Julie Brunet  
Joël Brabant

## *Collaboration*

Isabelle Létourneau  
Jean-François Boivin

## *Coordination scientifique*

Julie Lessard  
Stéphane Gilbert  
Cédric Jehanno

## *Direction*

Catherine Truchon  
Ann Lévesque



Le présent produit de connaissance a été présenté au Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques et au Comité scientifique permanent des analyses de biologie médicale de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) à sa réunion du 16 septembre 2021 et au Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage à sa réunion du 3 février 2022.

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

## **Membres de l'équipe de projet**

### **Auteure et auteur principaux**

Julie Brunet, Ph. D.

Joël Brabant, M. Sc.

### **Collaboratrice et collaborateur internes**

Isabelle Létourneau, Ph. D.

Jean-François Boivin, médecin-conseil

### **Coordonnatrice et coordonnateurs scientifiques**

Julie Lessard, Ph. D.

Stéphane Gilbert, Ph. D.

Cédric Jehanno, M. Sc., MBA

### **Directrice adjointe, volets scientifique et transversal**

Ann Lévesque, Ph. D.

### **Directrice**

Catherine Truchon, Ph. D., M. Sc. Adm.

### **Repérage d'information scientifique**

Renaud Lussier, M.S.I.

Bin Chen, *tech. doc.*

### **Gestion de l'information**

Mike Benigeri, Ph. D.

El Hadji Malick Ndao, M.Sc., D.E.P.A.

### **Soutien administratif**

Jacinthe Clusiau

Jean Talbot

---

## **Équipe de l'édition**

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Nathalie Vanier

### **Sous la coordination de**

Renée Latulippe, M.A.

### **Avec la collaboration de**

Littera Plus, révision linguistique

Mark A. Wickens, traduction

---

## **Dépôt légal**

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2022

Bibliothèque et Archives Canada, 2022

ISBN 978-2-550-91781-6 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2022

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal du déficit immunitaire combiné sévère (SCID). Avis rédigé par Julie Brunet et Joël Brabant. Québec, Qc : INESSS ; 2022. 142 p.

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

## Comité consultatif

Pour ce rapport, les membres du comité d'experts sont :

**D<sup>r</sup> Gabriel Altit**, pédiatre néonatalogiste, Centre universitaire de santé McGill, Hôpital de Montréal pour enfants

**D<sup>r</sup> Jean-Philippe Drolet**, allergologue immunologue pédiatre, CHU de Québec – Université Laval (CHUL)

**D<sup>r</sup> Elie Haddad**, immunologue pédiatre, clinicien chercheur, Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine

**D<sup>re</sup> Alexandra Langlois**, allergologue immunologue pédiatre, CIUSSS de l'Estrie – Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

**D<sup>r</sup> Jean-François Soucy**, médecin en génétique médicale, CHU Sainte-Justine

## Lecteurs et lectrices externes

Pour ce rapport, les lecteurs et lectrices externes sont :

**D<sup>r</sup> Jean-Nicolas Boursiquot**, immunologue, CHU de Québec – Université Laval (CHUL)

**D<sup>re</sup> Hugo Chapdelaine**, allergologue immunologue, clinicien chercheur, Institut de recherches cliniques de Montréal

**M<sup>me</sup> Andrea Lasserre**, adjointe à la cheffe du service, Service Evaluation en Santé Publique et Evaluation en Vaccins (SESPEV), Direction de l'Évaluation et de l'Accès à l'Innovation (DEAI), Haute Autorité de Santé

**D<sup>re</sup> Pascale Zagury**, cheffe de projets scientifiques, Service Évaluation en Santé Publique et Évaluation en Vaccins (SESPEV), Direction de l'Évaluation et de l'Accès à l'Innovation (DEAI), Haute Autorité de Santé

## Comité délibératif permanent (CDP) - Approches diagnostiques et dépistage

### Coprésidence

**D<sup>re</sup> Ewa Sidorowicz**, médecin interniste, directrice des services professionnels, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

**D<sup>r</sup> François Rousseau**, médecin biochimiste, CHU de Québec – Université Laval

### Membres

**D<sup>re</sup> Nathalie Cormier**, médecin de famille, GMF Harricana, adjointe à la directrice locale de programme, GMF-U Les Eskers

**D<sup>re</sup> Madeleine Durand**, médecin interniste, professeure adjointe de clinique, centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

**D<sup>r</sup> Guy Fink**, biochimiste clinique CIUSSS de l'Estrie – CHUS

**M. Jean-Simon Fortin**, consultant en éthique, candidat au Ph. D. (bioéthique),  
Université de Montréal

**M. Jason Robert Guertin**, professeur adjoint, Département de médecine sociale et  
préventive, Faculté de médecine, Université Laval

### **Représentants citoyens**

**M. Vincent Beaucher**, Sherbrooke

**M<sup>me</sup> Suzanne K. Bédard**, Sherbrooke

## **Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques**

### **Présidence**

**D<sup>re</sup> Ewa Sidorowicz**, médecin interniste, directrice des services professionnels, Centre  
universitaire de santé McGill (CUSM)

### **Membres**

**D<sup>r</sup> Paul Brassard**, professeur agrégé, Département de médecine, Université McGill,  
chercheur clinicien, Division d'épidémiologie clinique, Centre universitaire de santé  
McGill (CUSM)

**D<sup>re</sup> Nathalie Cormier**, médecin de famille, GMF Harricana, adjointe à la directrice locale  
de programme, GMF-U Les Eskers

**D<sup>re</sup> Madeleine Durand**, médecin interniste, professeure adjointe de clinique, centre de  
recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

**M. Fabien Ferguson**, conseiller en soutien aux ordonnances individuelles d'ajustement  
et ordonnances, Collège des médecins du Québec

**M. Jean-Simon Fortin**, consultant en éthique, candidat au Ph. D. (bioéthique),  
Université de Montréal

**M. Jason Robert Guertin**, professeur adjoint, Département de médecine sociale et  
préventive, Faculté de médecine, Université Laval

**D<sup>r</sup> Michel Labrecque**, médecin de famille, professeur émérite, Faculté de médecine,  
Département de médecine familiale et de médecine d'urgence, Université Laval

### **Représentants citoyens**

**M. Vincent Beaucher**, Sherbrooke

**M. Jean-François Gagnon**, Québec

## **Comité scientifique permanent des analyses de biologie médicale**

### **Présidence**

**D<sup>r</sup> François Rousseau**, médecin biochimiste, CHU de Québec – Université Laval (CHUL)

### **Vice-présidence**

**D<sup>r</sup> Lambert Busque**, hématologue, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

### **Membres**

**D<sup>r</sup> Guy Fink**, biochimiste clinique, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

**D<sup>r</sup> Cédric Yansouni**, microbiologiste infectiologue, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

### **Représentant citoyen**

**M<sup>me</sup> Suzanne K. Bédard**

## **Autre contribution**

L'Institut tient aussi à remercier la personne suivante qui a contribué à la préparation de ce rapport en fournissant de l'information :

**M<sup>me</sup> Geneviève Solomon**, directrice générale de l'Association des patients immunodéficients du Québec (APIQ)

## **Déclaration de conflits d'intérêts**

Le D<sup>r</sup> Elie Haddad du comité consultatif a écrit de très nombreux articles sur le déficit immunitaire combiné sévère et il a donné son opinion à de nombreuses reprises dans des articles et publiquement sur l'intérêt du dépistage des déficits immunitaires combinés sévères. Il est un investigateur principal du Primary Immune Deficiency Treatment Consortium, financé par le National Institutes of Health, qui fait de la recherche sur les déficits immunitaires combinés sévères. Il siège aussi au comité de surveillance et de suivi d'un essai thérapeutique mené par la Compagnie Jasper Therapeutics qui fait un essai clinique sur les déficits immunitaires combinés sévères. Enfin, il est membre du comité scientifique de l'Association des patients immunodéficients du Québec.

Le D<sup>r</sup> François Rousseau a mentionné un conflit d'intérêts en lien avec le dossier; il s'est donc abstenu de participer aux délibérations sur la pertinence clinique du dépistage du déficit immunitaire combiné sévère.

## **Responsabilité**

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et la recommandation ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs et lectrices externes ou celles des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

# TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	V
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	VIII
GLOSSAIRE.....	X
INTRODUCTION ET MANDAT.....	1
1 MÉTHODOLOGIE SOMMAIRE.....	2
1.1 Questions d'évaluation.....	2
1.2 Démarche d'évaluation.....	2
1.2.1 Données issues de la littérature.....	2
1.2.2 Données issues de processus de consultation.....	3
1.2.3 Données issues de la collecte de données clinico-administratives.....	3
1.3 Formulation de la recommandation.....	3
1.4 Gestion des conflits d'intérêts.....	4
2 PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ.....	5
2.1 Historique.....	5
2.2 Étiologie.....	6
2.3 Classification et définition.....	6
2.4 Épidémiologie.....	8
2.4.1 Portrait de la situation au Québec.....	9
2.5 Présentation clinique.....	11
2.6 Pronostic.....	12
2.7 Déficit immunitaire combiné sévère et vaccination.....	13
2.7.1 Vaccin bacille Calmette-Guérin (BCG).....	13
2.7.2 Vaccin antirotavirus.....	13
3 MODALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES.....	15
3.1 Modalités diagnostiques.....	15
3.2 Modalités de traitement.....	17
3.2.1 Mesures de prévention et de soutien.....	17
3.2.2 Traitements.....	19
4 PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE.....	24
4.1 Description du test.....	24
4.2 Description des études.....	25
4.2.1 Population.....	25
4.2.2 Extraction d'ADN.....	26
4.2.3 Algorithme et valeurs seuils.....	26
4.2.4 Démarche de confirmation du diagnostic.....	27
4.2.5 Cibles du test.....	27

4.2.6	Faux positif .....	29
4.2.7	Faux négatif.....	29
4.3	Résultats.....	29
4.3.1	Sensibilité et spécificité .....	30
4.3.2	Valeur prédictive positive, faux positifs et cibles secondaires .....	30
4.3.3	Taux de <i>référence</i> et taux de détection.....	31
5	EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL.....	35
5.1	Études comparatives .....	35
5.1.1	Description et résultats des études retenues.....	36
5.1.2	Limites des études retenues .....	37
5.2	Études qui apportent des preuves indirectes de l'efficacité du dépistage du SCID.....	38
5.2.1	Rapports d'ETMIS.....	38
5.2.2	Études primaires .....	38
6	INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE.....	43
6.1	Risques psychosociaux .....	44
6.1.1	Faux positifs .....	44
6.1.2	Conditions non SCID et autres découvertes fortuites .....	44
6.2	Faux négatifs .....	45
7	PERSPECTIVE DES PARENTS ET D'UNE ASSOCIATION DE PATIENTS, PARENTS ET PROCHES AIDANTS.....	47
7.1	Revue de la littérature .....	47
7.2	Résultat d'une consultation .....	48
8	STATUT DU DÉPISTAGE .....	50
8.1	Situation actuelle du dépistage néonatal du SCID.....	50
8.2	Avis sur la pertinence du dépistage néonatal du SCID .....	51
9	ASPECT ORGANISATIONNEL DU DÉPISTAGE .....	55
9.1	Population cible .....	55
9.2	Consentement .....	56
9.3	Test de première intention et maladies ciblées .....	56
9.4	Algorithme de dépistage.....	57
9.5	Gestion des cas positifs, confirmation du diagnostic et utilisation des services de santé .....	58
9.6	Dotation en personnel et en équipement nécessaires à ce dépistage.....	60
9.7	Formation des fournisseurs de soins et information aux familles .....	60
9.8	Vaccin bacille Calmette-Guérin (BCG).....	61
10	ASPECT ÉCONOMIQUE DU DÉPISTAGE.....	63
10.1	Littérature économique sur le dépistage néonatal du SCID.....	63
10.1.1	Rapports d'ETMIS.....	63
10.1.2	Revue systématique.....	65
10.1.3	Autres études primaires .....	67
10.2	Appréciation de la transférabilité des résultats sur l'efficacité au contexte clinique du Québec88	

10.3 Analyse d'impact budgétaire du dépistage néonatal du SCID .....	71
10.3.1 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire.....	73
10.3.2 Limites de l'analyse d'impact budgétaire .....	76
CONSTATS FINAUX .....	79
PROCESSUS DÉLIBÉRATIF .....	81
RECOMMANDATION .....	83
RÉFÉRENCES.....	84
ANNEXE A.....	98
Méthodologie .....	98
ANNEXE B.....	107
Stratégie de repérage de la littérature scientifique et de la littérature grise .....	107
ANNEXE C.....	116
Processus de sélection des études .....	116
ANNEXE D.....	117
Raisons de l'exclusion des publications non retenues .....	117
ANNEXE E.....	119
Modalités diagnostiques - Tests génétiques .....	119
ANNEXE F.....	121
Performance du test TREC pour le dépistage du SCID .....	121
ANNEXE G.....	127
Efficacité du dépistage néonatal du SCID .....	127
ANNEXE H.....	133
Aspect économique du dépistage du SCID.....	133

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Classification génotypique et immunophénotypique des principaux types du SCID.....	7
Tableau 2	Résultats du test de dépistage néonatal du SCID par PCR.....	32
Tableau 3	Principales caractéristiques des études comparatives populationnelles.....	36
Tableau 4	Pays ou régions où le test de dépistage du SCID a été implanté .....	51
Tableau 5	Prises de position sur le dépistage néonatal du SCID .....	54
Tableau 6	Comparaison de deux rapports d'ETMIS sur le coût-efficacité du dépistage du SCID.....	64
Tableau 7	Études économiques retenues dans la revue systématique sur le dépistage du SCID.....	66
Tableau 8	Résultats d'analyses d'efficacité recensées transposables au contexte québécois .....	69
Tableau 9	Coût du test TREC recensé dans la revue de littérature économique .....	70
Tableau 10	Coût d'une greffe précoce et d'une greffe tardive recensé dans la revue de littérature économique .....	72
Tableau 11	Nombre attendu de cas et de tests nécessaires pour le dépistage néonatal du SCID au Québec, sur trois ans.....	73
Tableau 12	Impact budgétaire brut du dépistage néonatal du SCID au Québec.....	74
Tableau 13	Scénario actuel du repérage clinique du SCID au Québec.....	74
Tableau 14	Impact budgétaire net du dépistage néonatal du SCID au Québec sur trois ans .....	75
Tableau A-1	Critères de sélection des études pour évaluer la performance du test, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal du SCID.....	100
Tableau A-2	Données à extraire de la littérature sélectionnée pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal du SCID.....	102
Tableau D-1	Publications non retenues pour l'évaluation de la performance et de l'efficacité du dépistage du SCID .....	117
Tableau E-1	Comparaison des méthodes de tests génétiques .....	119
Tableau F-1	Description de la revue systématique qui a évalué la performance du test de dépistage néonatal du SCID.....	121
Tableau F-2	Description des études sur la performance du test TREC pour le dépistage néonatal du SCID .....	122
Tableau F-3	Utilisation de trousse commerciales par des études de performance retenues.....	126
Tableau G-1	Qualité des études comparatives selon l'outil CASP pour les cohortes .....	127
Tableau G-2	Description des études apportant des preuves liées au traitement précoce du SCID.....	128
Tableau H-1	Coûts et avantages d'un diagnostic précoce du SCID .....	133
Tableau H-2	Évaluation de la qualité méthodologique des rapports d'ETMIS retenus selon l'outil CASP pour les évaluations économiques .....	135
Tableau H-3	Évaluation de la qualité méthodologique de la revue systématique retenue selon l'outil CASP pour les revues systématiques .....	137
Tableau H-4	Évaluation de la qualité méthodologique des études primaires retenues selon l'outil CASP pour les évaluations économiques .....	138
Tableau H-5	Intrants cliniques et économiques pour l'analyse d'impact budgétaire .....	140

## LISTE DES FIGURES

Figure 1	Changement de paradigme et chevauchement des clientèles.....	77
Figure A-1	Modèle conceptuel du dépistage néonatal sanguin .....	98
Figure C-1	Diagramme de flux.....	116



# RÉSUMÉ

## Introduction

Le déficit immunitaire combiné sévère (SCID) est une catégorie de déficit immunitaire primaire qui comprend un ensemble de maladies héréditaires très sévères, caractérisées par une production insuffisante des cellules T périphériques fonctionnelles chez le nouveau-né. Ce déficit est causé par un large spectre de mutations dans différents gènes qui participent au développement et au fonctionnement des cellules du système immunitaire adaptatif. La prévalence du déficit immunitaire combiné sévère est d'environ 1 naissance vivante sur 50 000 au niveau mondial, et la prévalence au Québec est incertaine.

Le déficit immunitaire combiné sévère se manifeste habituellement au cours des premiers mois de vie par des conditions et signes non spécifiques comme des infections sévères dues à des organismes opportunistes, un retard staturo-pondéral ou de la diarrhée chronique. Tous les enfants atteints du déficit immunitaire combiné sévère qui n'ont pas été pris en charge meurent le plus souvent avant l'âge de un à deux ans à la suite d'une infection.

Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a mandaté l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux afin qu'il évalue la pertinence du dépistage néonatal du déficit immunitaire combiné sévère dans le contexte québécois actuel.

## Méthodologie

Pour évaluer la pertinence du dépistage néonatal du déficit immunitaire combiné sévère, une recherche approfondie de la littérature scientifique a été menée dans plusieurs bases de données, sans limitation quant aux devis d'études et avec l'inclusion de littérature grise pour tous les aspects évalués.

Des données contextuelles et expérientielles ont été recueillies auprès de professionnels et professionnelles qui exercent en pédiatrie (pédiatre, immunologue et néonatalogiste) et en génétique médicale de même qu'auprès d'une représentante d'association de patients, parents et proches aidants d'enfants souffrant du déficit immunitaire combiné sévère ainsi que par une collecte de données clinico-administratives. Une appréciation quant à la transférabilité des résultats des études économiques recensées au contexte clinique québécois ainsi qu'une analyse d'impact budgétaire ont également été effectuées. L'ensemble des données (scientifiques, contextuelles et expérientielles) a été présenté aux membres des comités délibératifs pour que ceux-ci puissent délibérer sur la pertinence clinique de ce dépistage et sur la pertinence de l'implanter dans le contexte québécois en tenant compte de l'aspect organisationnel et de l'impact économique. Le résultat de ces délibérations a servi de base à l'élaboration de la recommandation finale.

**L'intégration de l'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a permis de formuler les constats suivants.**

Un pronostic sombre chez les enfants non traités :

- Le SCID regroupe un ensemble de maladies héréditaires très sévères qui se manifestent habituellement au cours des premiers mois de vie par des conditions et signes non spécifiques.
- Tous les enfants non traités atteints d'un SCID ont un pronostic sombre et décèdent le plus souvent avant l'âge de un à deux ans.

Une prise en charge urgente nécessaire :

- Une suspicion de SCID devrait être considérée comme une condition clinique urgente, et la réduction de l'errance diagnostique est importante pour obtenir un traitement le plus rapidement possible. Le diagnostic en temps opportun constitue un enjeu critique pour les nouveau-nés atteints.

Des traitements sont disponibles :

- Il existe différents traitements de soutien qui prolongent la survie ainsi que des traitements curatifs, dont le traitement de référence est la transplantation de cellules souches hématopoïétiques.
- Selon un consensus d'experts, le traitement curatif serait plus efficace lorsque la transplantation est réalisée avant l'âge de 3,5 mois et si l'enfant n'a pas développé d'infection préalable.

Un test de dépistage fiable et validé existe :

- Le test TREC aurait le potentiel d'améliorer la détection du SCID avant que le bébé ne contracte une infection.
- La sensibilité du test TREC pour le dépistage du SCID est très élevée, la spécificité et le taux de *référence* sont plutôt variables alors que la valeur prédictive positive est généralement faible.
- L'identification par le test TREC de lymphopénies à lymphocytes T non SCID confirme l'importance de l'établissement d'une valeur seuil adaptée à la population afin de limiter ces cas qui seraient beaucoup plus nombreux que les cas de SCID.

Un dépistage sécuritaire :

- Des risques psychosociaux liés à la détection de faux positifs existent, comme dans tout autre dépistage néonatal, mais les tests imposés aux bébés qui présentent un résultat faux positif au dépistage ne sont généralement pas très invasifs.

### Une offre de dépistage équitable et une plateforme multifonctionnelle :

- En contexte d'incertitude concernant la prévalence réelle du SCID au Québec, une offre de dépistage à tous les nouveau-nés québécois semble un choix équitable.
- Une fois installée, la plateforme de PCR quantitatif requise pour ce test pourrait servir au dépistage d'autres maladies. Les ressources humaines et matérielles nécessaires pour réaliser le test du SCID seraient potentiellement les mêmes que celles qui servent au dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale, laquelle a reçu une recommandation favorable de l'INESSS.

### Un ratio d'efficience inférieur aux seuils acceptés :

- Selon les résultats des analyses d'efficience recensés dans la littérature, lesquels ont été jugés transférables au contexte clinique québécois, le dépistage néonatal du SCID serait associé à des ratios d'efficience (ratio coût-efficacité incrémental ou ratio coût-utilité incrémental) inférieurs aux seuils d'efficience habituellement acceptés.
- L'ajout du SCID à la plateforme du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin pourrait entraîner des dépenses additionnelles de 935 000 \$ sur 3 ans.
- Le traitement précoce par rapport au traitement tardif du SCID serait associé à une baisse importante de l'utilisation de plateaux techniques coûteux comme les soins intensifs.

À la lumière de l'ensemble des constats et d'un processus de délibération avec le Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage :

L'INESSS recommande l'ajout du dépistage du déficit immunitaire combiné sévère à la plateforme sanguine du Programme québécois de dépistage néonatal.

En tenant compte des considérations suivantes :

- La nécessité pour le centre fiduciaire d'établir des normes de performance pour ce test et une valeur seuil du test TREC qui serait adaptée à la population afin de limiter le repérage de lymphopénies à lymphocytes T non SCID.
- La divulgation de découvertes fortuites incurables parfois identifiées par le test TREC, comme l'ataxie télangiectasie, devrait être encadrée.
- Les nouveau-nés prématurés ainsi que ceux admis aux unités de soins intensifs néonataux devraient également être soumis au dépistage avant leur congé de l'hôpital, et un algorithme spécifique pour ces bébés devrait être élaboré.

- L'administration du vaccin vivant atténué bacille Calmette-Guérin (BCG) contre la tuberculose aux nouveau-nés des communautés du Nunavik devrait être reportée de quelques semaines pour permettre l'obtention des résultats du dépistage du SCID.
- La diffusion d'information sur la maladie et sur le test de dépistage devrait être favorisée pour atténuer la crainte d'un dépistage de nature moléculaire dans la population générale, et en particulier chez les futurs parents.

# SUMMARY

## Evaluation of the relevance of newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID)

### Introduction

Severe combined immunodeficiency (SCID) is a category of primary immune deficiency consisting of a group of very serious inherited disorders characterized by the insufficient production of functional peripheral T cells in the newborn. This deficiency is caused by a broad spectrum of mutations in different genes involved in the development and function of the cells of the adaptive immune system. The worldwide prevalence of severe combined immunodeficiency is approximately 1 in 50,000 live births. Its prevalence in Québec is uncertain.

Severe combined immunodeficiency usually manifests during the first few months of life as nonspecific conditions and signs, such as severe infections due to opportunistic organisms, delayed growth or chronic diarrhea. All children with severe combined immunodeficiency who are not treated usually die by the age of 1 to 2 years from an infection.

The Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to evaluate the relevance of newborn screening for severe combined immunodeficiency in the current Québec context.

### Methodology

To evaluate the relevance of newborn screening for severe combined immunodeficiency, we conducted a comprehensive search of the scientific literature across several databases, with no limitations on study design and with the inclusion of the grey literature for all the aspects examined.

Contextual and experiential data were collected from professionals practicing in pediatrics (pediatrician, immunologist and neonatologist) and medical genetics, from a representative of an association of patients and parents or caregivers of affected children, and from clinical administrative databases. Additionally, we determined the transferability of the results of the economic studies identified to the Québec clinical context and performed a budget impact analysis. All the data (scientific, contextual and experiential) were presented to the members of the deliberative committees so that they could deliberate on the clinical relevance of this screening and on the relevance of implementing it in the Québec context, taking into account the organizational aspect and

the economic impact. The result of these deliberations served as the basis for developing the final recommendation.

**The integration of all the scientific, contextual and experiential data led to the following findings.**

Poor prognosis in children who are not treated:

- SCID is a group of very serious inherited disorders that usually manifest during the first few months of life as nonspecific conditions and signs.
- All children with SCID who are not treated have a poor prognosis and usually die before the age of 1 to 2 years.

Urgent care is required:

- Suspected SCID should be considered an urgent clinical condition, and reducing diagnostic delay is important in order to obtain treatment as soon as possible. Timely diagnosis is a critical issue for affected newborns.

Treatments are available:

- There are different supportive treatments that prolong survival, and there are curative treatments, of which the gold standard is hematopoietic stem cell transplantation.
- According to an expert consensus, curative treatment is more effective when the transplant is performed before the age of 3.5 months and the child has not previously had an infection.

There is a reliable and validated screening test:

- The TREC test has the potential to improve the detection of SCID before the infant contracts an infection.
- The TREC test's sensitivity for detecting SCID is very high, its specificity and referral rate for a diagnostic workup are quite variable, and its positive predictive value is generally low.
- The identification of non-SCID T-cell lymphopenia by the TREC test confirms the importance of establishing a population-specific threshold value to limit these cases, which would outnumber SCID cases.

A safe screening:

- Psychosocial risks associated with false-positive detection do exist, as in any other neonatal screening, but the tests that infants with a false-positive screening result undergo are generally not very invasive.

An equitable offer of screening and a multifunctional platform:

- Given the uncertainty regarding the actual prevalence of SCID in Québec, offering screening to all Québec newborns seems to be a fair option.

- Once installed, the quantitative PCR platform needed for this test could be used to screen for other diseases. The human and material resources required to perform the SCID test would potentially be the same as those used for neonatal screening for spinal muscular atrophy, which has received a favourable recommendation from INESSS.

An efficiency ratio below the accepted thresholds:

- Based on the results of the efficiency analyses found in the literature, which were considered to be transferable to the Québec clinical context, neonatal SCID screening is associated with efficiency ratios (incremental cost-effectiveness ratio or incremental cost-utility ratio) lower than the usually accepted efficiency thresholds.
- Adding SCID to the neonatal blood screening platform could result in an additional \$935,000 in expenditures over 3 years.
- Early treatment of SCID, compared to late treatment, appears to be associated with a significant reduction in the use of expensive technical facilities, such as intensive care.

Based on all the findings and a deliberative process with the *Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage*:

INESSS recommends adding severe combined immunodeficiency screening to the blood platform in Québec's neonatal screening program

Given the following considerations:

- The need for the facility entrusted with this screening to establish performance standards for this test and a population-specific TREC's threshold value to limit the identification of non-SCID T-cell lymphopenia.
- Guidance will be needed for the disclosure of incurable incidental findings sometimes identified by the TREC test, such as ataxia-telangiectasia.
- Premature newborns and those admitted to neonatal intensive care units should also be screened before discharge from hospital, and a specific algorithm for these infants should be developed.
- The administration of the live attenuated bacille Calmette-Guérin (BCG) tuberculosis vaccine to newborns in Nunavik communities should be postponed for a few weeks so that one can first obtain the SCID screening result.
- The dissemination of information about the disease and the screening test should be promoted to alleviate the fear of molecular screening in the general population and especially among future parents.

## SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AAAAI	American Academy of Allergy, Asthma & Immunology
ACAAI	American College of Allergy, Asthma & Immunology
ACHDNC	Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children
ADA	Adénosine désaminase
ADA-PEG	Adénosine désaminase conjuguée à du polyéthylène glycol
ADN	Acide désoxyribonucléique
AK2	Adénylate kinase 2
APIQ	Association des patients immunodéficients du Québec
ASCIA	Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy
BCG	Bacille Calmette-Guérin
CASP	<i>Critical Appraisal Skills Programme</i>
CDP	Comité délibératif permanent
CEC	Comité d'excellence clinique
CID	Déficit immunitaire combiné ( <i>Combined immunodeficiency</i> )
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CSABM	Comité scientifique des analyses de biologie médicale
CMV	Cytomégalovirus
DIP	Déficit immunitaire primaire
DN	Dépistage néonatal
Dx	Diagnostic
EBMT	Groupe de travail européen sur transplantation de moelle osseuse
ETMIS	Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
ESID	Société européenne d'immunodéficience
GMF	Groupe de médecine de famille
GVHD	Maladie du greffon contre l'hôte ( <i>Graft-versus-host disease</i> )
HAS	Haute Autorité de Santé
HLA	Antigène leucocytaire humain ( <i>Human Leucocytes Antigen</i> )
HSCT	Transplantation de cellules souches hématopoïétiques ( <i>Hematopoietic stem cell transplantation</i> )
IC95 %	Intervalle de confiance à 95 %
IHE	Institute of Health Economics
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec

IUIS	International Union of Immunological Societies
JCAAI	Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology
KREC	Cercles d'excision de restriction kappa ( <i>Kappa light chain excision circles</i> )
LB	Lymphocyte B
LLT	Lymphopénie à lymphocytes T
LT	Lymphocytes T
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux (le Ministère)
NK	Cellules tueuses naturelles ( <i>Natural killer cells</i> )
NHS	National Health Service
NSU	National Screening Unit
PIDTC	Primary Immune Deficiency Treatment Consortium
PNMI	Premières Nations, Métis et Inuits
PQDNS	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin
PQDNSU	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire
PCR	Réaction de polymérisation en chaîne
QALY	<i>Quality-adjusted life year</i>
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RCEI	Ratio coût-efficacité incrémental
RCUI	Ratio coût-utilité incrémental
RSSS	Réseau de la santé et des services sociaux
SCID	Déficit immunitaire combiné sévère ( <i>Severe combined immunodeficiency</i> )
TAPID	Transplantation and Immunodéficiciency Group (Australie)
TB	Tuberculose
TREC	Cercles d'excision des récepteurs des lymphocytes T ( <i>T-cells excision circle</i> )
UK NSC	United Kingdom National Screening Committee
VPP	Valeur prédictive positive
WES	Séquençage de l'exome entier ( <i>Whole-exome sequencing</i> )
WGS	Séquençage du génome entier ( <i>Whole-genome sequencing</i> )
XLA	Agammaglobulinémie liée à l'X

# GLOSSAIRE

## Agranulocytose

Absence dans le sang de globules blancs intervenant dans la lutte contre les bactéries (*Larousse médical en ligne*).

## Analyse coût-efficacité

Évaluation économique consistant à comparer différentes options, dans laquelle les coûts sont mesurés en unités monétaires et les résultats sont exprimés en unités naturelles (nombre de décès évités, nombre de cas évités, années de vie gagnées, par exemple). Définition inspirée du *Glossaire en ETS* [INESSS, 2018].

## Année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ ou QALY)

Le concept de *quality-adjusted life year* (QALY) combine durée de vie et qualité de vie dans une même mesure. Cet indicateur composé est calculé en estimant les années de vie restantes pour un patient qui reçoit une intervention donnée et en pondérant chaque année par un score de qualité de vie (sur une échelle de 0 à 1). Lorsque plusieurs interventions sont comparées, les gains (ou pertes) de QALY peuvent être comparés aux coûts additionnels. Définition inspirée du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/Glossary>).

## Biais de sélection

Biais dû à une erreur dans l'estimation de l'effet d'une intervention à cause de la façon dont les sujets ont été choisis dans la population étudiée [INESSS, 2018].

## Cytométrie de flux

Technique d'analyse des caractéristiques physiques et fonctionnelles de chaque cellule au sein d'une suspension cellulaire, qui permet d'évaluer les proportions de différentes sous-populations cellulaires présentes dans le milieu à l'aide de sondes fluorescentes et de lasers. Définition inspirée de <https://crhmr.ciusssestmtl.gouv.qc.ca/fr/recherche/plateaux-techniques>

## Étude de type *case-fatality*

Étude des cas de patients qui décèdent en raison d'une maladie spécifique pendant une période de temps définie parmi des cas atteints d'une maladie spécifique durant cette période, et non parmi la population entière<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Définition proposée par les auteurs.

## **PCR (réaction de polymérisation en chaîne ou *polymerase chain reaction*)**

Technique de biologie moléculaire permettant d'obtenir, par une succession de répliquions in vitro, d'importantes quantités d'un fragment d'ADN spécifique et de longueur définie (<https://www.larousse.fr/encyclopedie/rechercher/PCR>).

## **Ratio coût-efficacité incrémental (RCEI)**

Indice d'efficacité incrémental qui traduit la différence de coût entre une nouvelle intervention et l'intervention de référence, qui devra être investie pour obtenir une unité d'efficacité supplémentaire, par exemple une année de vie gagnée. Définition inspirée de Crochard-Lacour et LeLorier [2000].

## **Sensibilité**

Caractéristique de la performance d'un test, qui se définit comme la proportion des personnes qui ont un résultat de test positif parmi les malades; elle se calcule ainsi :  $[\text{vrais positifs} \div (\text{vrais positifs} + \text{faux négatifs})]$  [INESSS, 2018].

## **Spécificité**

Caractéristique de la performance d'un test, qui se définit comme la proportion des personnes qui ont un résultat de test négatif parmi les non-malades; elle se calcule ainsi :  $[\text{vrais négatifs} \div (\text{vrais négatifs} + \text{faux positifs})]$  [INESSS, 2018].

## **Taux de détection**

Proportion des nouveau-nés qui ont reçu un diagnostic découlant du dépistage. Il se calcule en divisant le nombre de nouveau-nés chez qui un diagnostic a été confirmé à la suite du dépistage par le nombre total de nouveau-nés qui ont participé au dépistage<sup>1</sup>.

## **Taux de référence**

Proportion des nouveau-nés qui ont eu un résultat de dépistage anormal et qui ont été orientés en vue d'une démarche diagnostique. Il se calcule en divisant le nombre de nouveau-nés orientés par le nombre total de nouveau-nés qui ont participé au dépistage<sup>1</sup>. Taux de *référence* est un anglicisme.

## **Test de deuxième intention**

Test complémentaire effectué lorsque le test initial s'est révélé positif, et généralement effectué sur le même prélèvement, dans le but d'éliminer des faux positifs ou de discriminer entre plusieurs maladies<sup>1</sup>.

**Valeur prédictive positive**

Caractéristique de la performance d'un test, qui se définit comme la proportion des personnes qui ont la maladie parmi celles qui ont un résultat positif à un test; elle se calcule ainsi :  $[\text{vrais positifs} \div (\text{vrais positifs} + \text{faux positifs})]$  [INESSS, 2018].

**Variant hypomorphe**

Un allèle est hypomorphe lorsque le produit du gène a la même fonction que le gène intact, mais qu'il donne lieu à un produit moins actif<sup>1</sup>.

## INTRODUCTION ET MANDAT

Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a mandaté l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) afin qu'il évalue la pertinence d'introduire le dépistage néonatal du déficit immunitaire combiné sévère (SCID) pour tous les nouveau-nés du Québec. Le SCID est un ensemble de maladies héréditaires très sévères chez le nouveau-né, causées par un large spectre de mutations dans différents gènes qui participent au développement et au fonctionnement des cellules du système immunitaire adaptatif.

Plusieurs preuves dans la littérature démontrent une prévalence plus élevée du SCID chez des peuples autochtones, autant aux États-Unis qu'au Canada. Comme l'immunodéficience constitue un facteur de risque de développer la tuberculose (TB) qui est présente dans la région du Nunavik, le dépistage du SCID chez les nouveau-nés serait nécessaire au Québec pour pouvoir offrir une vaccination sécuritaire en raison du risque élevé d'avoir des complications graves lorsque le vaccin bacille Calmette-Guérin est administré à des bébés souffrant de ce déficit immunitaire.

L'ensemble des preuves disponibles a permis à l'INESSS d'élaborer des recommandations sur la pertinence d'ajouter ou non le SCID à la plateforme sanguine du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin (PQDNS), en tenant compte des avantages et des risques du dépistage néonatal de ce déficit sur un plan individuel, familial et populationnel.

# 1 MÉTHODOLOGIE SOMMAIRE

La méthodologie complète est présentée à l'[annexe A](#).

## 1.1 Questions d'évaluation

Quelle est la pertinence d'effectuer le dépistage néonatal du déficit immunologique combiné sévère (SCID : *severe combined immunodeficiency*)<sup>2</sup> dans le contexte organisationnel actuel du système de santé québécois?

1. Quelle est la problématique de santé associée au SCID?
2. Est-ce que le test de dépistage néonatal du SCID est performant?
3. Est-ce que le dépistage néonatal du SCID est efficace?
4. Est-ce que le dépistage néonatal du SCID est sécuritaire (innocuité du dépistage)?
5. Quels sont les enjeux éthiques liés au dépistage du SCID?
6. Quels sont les enjeux organisationnels et les retombées économiques soulevés par le dépistage néonatal du SCID?

## 1.2 Démarche d'évaluation

L'évaluation de la pertinence clinique du dépistage néonatal du déficit immunitaire combiné sévère est basée sur la problématique de la maladie, la performance, l'efficacité du test, l'innocuité et les enjeux éthiques du test de dépistage néonatal. Une revue rapide de la littérature portant sur les aspects organisationnels et économiques du dépistage néonatal du SCID a également été présentée lors de cette évaluation. Une appréciation quant à la transférabilité des résultats des études économiques recensées au contexte clinique québécois ainsi qu'une analyse d'impact budgétaire ont été effectuées pour compléter l'évaluation globale de la pertinence d'implanter ce dépistage.

### 1.2.1 Données issues de la littérature

- Recherche documentaire pour les paramètres de performance du test, d'efficacité, d'innocuité, des aspects éthiques, économiques et organisationnels du dépistage.
- Évaluation de la qualité méthodologique des études sur la performance et l'efficacité, et plus particulièrement sur les limites et biais, rapportée de manière qualitative dans le document.

---

<sup>2</sup> Le sigle DICS est parfois employé dans la littérature en français, mais les experts préfèrent SCID qui est plus couramment employé.

- Utilisation de l'outil *Critical Appraisal Skills Programme*® (CASP) pour l'évaluation de la qualité méthodologique des études comparatives sur l'efficacité et pour les études économiques retenues, rapportée en tableaux dans les annexes.
- Extraction et synthèse des données – certains paramètres de la performance ont été calculés à partir des données disponibles.

### **1.2.2 Données issues de processus de consultation**

Les données contextuelles et expérientielles ont été obtenues auprès des parties prenantes par l'entremise :

- d'un comité consultatif – un pédiatre néonatalogiste, trois allergologues immunologues pédiatres, dont un clinicien chercheur, et un médecin en génétique médicale;
- d'une consultation auprès d'une représentante d'une association de patients, parents et proches aidants.

### **1.2.3 Données issues de la collecte de données clinico-administratives**

- Données sur le SCID issues de banques de données clinico-administratives obtenues en application de l'entente tripartite entre le Ministère, la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) et l'INESSS.

## **1.3 Formulation de la recommandation**

La délibération relative à l'évaluation de la pertinence du dépistage néonatal du SCID s'est déroulée en deux phases. Lors d'une première rencontre, les membres du Comité d'excellence clinique (CEC) en dépistage des maladies chroniques et du comité scientifique permanent des analyses de biologie médicale (CSABM) ont pu apprécier l'ensemble de la preuve scientifique disponible dans la littérature en vue de statuer sur sa pertinence clinique. L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été résumé dans une grille multidimensionnelle pour guider le processus de délibération. La pertinence clinique du dépistage a été reconnue et la pertinence d'approfondir la littérature économique avec une analyse rigoureuse par un professionnel scientifique en économie en collaboration avec l'équipe de travail et de produire une analyse d'impact budgétaire a également été discutée lors de cette première rencontre. Une version révisée de la revue de la littérature économique avec une sous-section sur la transposition des résultats sur l'efficience au contexte québécois et une sous-section d'analyse d'impact budgétaire a donc été présentée dans un deuxième temps au Comité délibératif permanent (CDP) - Approches diagnostiques et dépistage, nouveau comité issu de la fusion des deux précédents comités. Le résultat de ce dernier processus délibératif a servi à l'élaboration de la recommandation finale.

## 1.4 Gestion des conflits d'intérêts

Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités<sup>3</sup> ont déclaré leurs conflits d'intérêts ou de rôles et ceux-ci sont précisés dans les pages liminaires du présent avis. Les conflits d'intérêts et de rôles déclarés par les membres du comité consultatif ont été évalués et jugés acceptables par rapport à l'objet de l'évaluation et au mandat qui leur était confié. Les intérêts et rôles indirects ont été divulgués à l'ensemble des membres du comité.

---

<sup>3</sup> La liste des membres des comités est présentée dans les pages liminaires de cet avis.

## 2 PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ

Dans le but de définir la problématique de santé entourant le déficit immunitaire combiné sévère (*severe combined immunodeficiency*)<sup>4</sup>, les aspects liés à l'étiologie de la maladie, à l'épidémiologie, à la présentation clinique, au pronostic et à la vaccination ont été documentés à partir de la littérature et de l'opinion d'experts. Les sources d'information consultées ont été principalement des revues systématiques [Fekrvand *et al.*, 2020; Lipstein *et al.*, 2010], des rapports d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (ETMIS) [UKNSC, 2017a; ACHDNC, 2009a], une encyclopédie médicale en ligne [NLM, 2020], des sites Web sur les maladies rares [Orphanet, 2013] et sur les déficits immunitaires primaires [IUIS, 2021; PIDTC, 2021], des lignes directrices et des énoncés de consensus [Bousfiha *et al.*, 2020; Tangye *et al.*, 2020; Bonilla *et al.*, 2015; Shearer *et al.*, 2014] ainsi que des données propres au Québec [ISQ, 2021; INSPQ, 2016] ou au Canada [SCP, 2017; Rozmus *et al.*, 2013].

### 2.1 Historique

Énoncée pour la première fois dans les années 1950, la définition du déficit immunitaire combiné sévère (SCID) a évolué au fil du temps. Avant l'arrivée du dépistage néonatal, cette maladie était suspectée lorsque des enfants présentaient des infections bactériennes opportunistes, virales ou fongiques sévères, accompagnées de diarrhée et parfois d'une histoire familiale positive. Même si, à l'origine, la maladie était jugée fatale au début de la vie, le SCID est devenu traitable avec l'établissement d'un système immunitaire fonctionnel principalement par la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (HSCT)<sup>5</sup>. La première greffe a été faite en 1968 – voir section 3.2 sur les modalités de traitement. Le SCID a peu à peu été reconnu comme un ensemble de maladies héréditaires très sévères qui affectent l'immunité adaptative. En 1972, le déficit en adénosine désaminase (ADA) a été reconnu comme un type de SCID. La cartographie génétique de ce déficit a commencé en 1993 avec l'identification du gène *IL2RG*<sup>6</sup> impliqué dans le développement du SCID lié à l'X [Dorsey et Puck, 2019; Meehan *et al.*, 2018]. Dans les années 1990, cette maladie causée par un déficit en ADA a été la première maladie humaine traitée par une thérapie génique dans un protocole de recherche [NHGRI, 2014]. Enfin, en 2016, l'Agence européenne des médicaments a été la première à approuver une thérapie génique pour traiter le SCID par déficit en ADA [Pai, 2019].

---

<sup>4</sup> Le sigle DICS est parfois employé dans la littérature en français, mais les experts préfèrent SCID qui est d'usage plus courant.

<sup>5</sup> La transplantation de cellules souches hématopoïétiques est aussi appelée greffe de cellules souches hématopoïétiques, transplantation de moelle osseuse ou greffe de moelle osseuse. Le sigle HSCT couramment employé vient de l'anglais *hematopoietic stem cell transplantation*. Afin de simplifier ce document, le sigle HSCT ou le terme « greffe » seront invariablement employés.

<sup>6</sup> Mutation sur le chromosome X qui ne se produit généralement que chez les garçons, alors que les filles peuvent être porteuses.

## 2.2 Étiologie

Le déficit immunitaire combiné sévère (SCID) regroupe un ensemble de troubles de l'immunodéficience génétique héréditaire sévère. Ils sont caractérisés par un déficit profond de l'immunité causé par un large spectre de mutations dans différents gènes qui participent au développement et au fonctionnement des cellules du système immunitaire adaptatif [IUIS, 2021; Amatuni *et al.*, 2019; Orphanet, 2013]. La lymphopénie absolue est courante dans de nombreuses formes du SCID [IUIS, 2021]. La plupart des cas de ce déficit sont transmis de manière autosomique récessive, alors que certains sont récessifs liés au chromosome X [Orphanet, 2013]. La pénétrance de variants génétiques sur les phénotypes cliniques s'est révélée hautement variable [Bousfiha *et al.*, 2020; Tangye *et al.*, 2020]. Une majorité de cas de SCID sont sporadiques, sans antécédents familiaux reconnus [Currier et Puck, 2021].

## 2.3 Classification et définition

Selon l'Union internationale des sociétés d'immunologie (IUIS), les cas de déficit immunitaire primaire ou erreurs innées de l'immunité (EII) peuvent être classifiés selon leur génotype ou selon leur phénotype [Bousfiha *et al.*, 2020; Tangye *et al.*, 2020]. Plus de 400 erreurs innées de l'immunité ont été répertoriées avec plus de 430 gènes concernés, classifiés dans une dizaine de catégories selon le principal mécanisme immunologique en cause et leurs caractéristiques cliniques dominantes. La plus récente classification génotypique de l'IUIS mentionne 17 formes distinctes dites classiques de SCID, principalement autosomiques récessives avec les 18 gènes concernés [Tangye *et al.*, 2020]. La classification phénotypique divise les formes de SCID classiques avec absence de lymphocytes T (LT)<sup>7</sup> et présence de lymphocytes B, (SCID T-B+) et avec absence des deux types de lymphocytes (SCID T-B-) [Bousfiha *et al.*, 2020]. Ces deux groupes de lymphopénie en lymphocytes T (LLT) incluent plusieurs formes, avec ou sans cellules tueuses naturelles (NK) [Bousfiha *et al.*, 2020].

Le [tableau 1](#) présente une version simplifiée inspirée de la classification génotypique de Tangye et ses collaborateurs [2020] et de la classification immunophénotypique de Bousfiha et ses collaborateurs [2020] des principaux types du SCID.

---

<sup>7</sup> Définition du SCID : lymphopénie en LT CD3+ < 300/ $\mu$ L.

**Tableau 1 Classification génotypique et immunophénotypique des principaux types du SCID**

Maladie	Gène concerné	Inhérence	NK
SCID T-B+			
Déficit en CD132 (ou déficit en chaîne gamma ( $\gamma$ c) ou SCIDX1)	<i>IL2RG</i>	Lié au chromosome X	-
Déficit en JAK3	<i>JAK3</i>	AR	-
Déficit en IL7R $\alpha$	<i>IL7R</i>	AR	+
Déficit en CD45	<i>PTPRC</i>	AR	+
Déficit en CD3 $\delta$	<i>CD3D</i>	AR	+
Déficit en CD3 $\epsilon$	<i>CD3E</i>	AR	+
Déficit en CD3 $\zeta$	<i>CD3Z</i>	AR	+
Déficit en Coronin-1A	<i>CORO1A</i>	AR	+
Déficit en LAT	<i>LAT</i>	AR	+
SCID T-B-			
Déficit en RAG	<i>RAG1/RAG2</i>	AR	+
Déficit en DCLRE1C (ou Artemis)	<i>DCLRE1C</i>	AR	+
Déficit en ADN PKcs	<i>PRKDC</i>	AR	+
Déficit en XLF (Cernunnos)	<i>NHEJ1</i>	AR	+
Déficit en ADN ligase IV	<i>LIG4</i>	AR	+
Déficit en adénosine désaminase (ADA)	<i>ADA</i>	AR	-
Déficit en AK2 (ou dysgénésie réticulaire)	<i>AK2</i>	AR	-
Déficit en RAC2 activé	<i>RAC2</i>	AD GOF	-

Inspiré de la classification de l'IUIS [Bousfiha *et al.*, 2020; Tangye *et al.*, 2020].

Sigle et abréviations : AR : autosomique récessive; AD GOF : autosomique dominante avec gain de fonction; NK : cellules tueuses naturelles.

Les lignes directrices sur les formes de déficit immunitaire primaire publiées par un groupe de travail américain<sup>8</sup> suivent également la classification des déficits immunitaires de l'IUIS, bien que, dans la dernière version mise à jour en 2015, certains gènes du SCID n'avaient pas encore été identifiés [Bonilla *et al.*, 2015]. Le Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC)<sup>9</sup> classe généralement les personnes atteintes comme étant des cas de SCID classiques, atypiques ou de formes variantes. Selon ce consortium, un nombre grandissant de formes du déficit immunitaire ne répondent pas aux critères de laboratoire pour être qualifiés de SCID classique, mais les infections observées sont similaires à celles des personnes atteintes des formes plus classiques de ce déficit immunitaire. Beaucoup de ces cas atypiques du SCID ou de *leaky* SCID<sup>10</sup> impliquent les mêmes gènes que le SCID classique, mais avec des

<sup>8</sup> Appuyées par l'American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI), l'American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI) et la Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology (JCAAI).

<sup>9</sup> Le PIDTC est composé de 47 centres en Amérique du Nord dont l'objectif commun est d'améliorer l'état des personnes atteintes de troubles héréditaires immunologiques rares et potentiellement mortels.

<sup>10</sup> *Leaky* SCID est le terme anglais, mais il sera employé dans ce document puisqu'il n'existe pas de traduction adéquate selon les experts consultés.

mutations différentes. La différence entre un SCID classique et atypique est dans l'intensité et la sévérité des infections [Shearer *et al.*, 2014].

Les présentations atypiques ou *leaky* SCID, où le nombre de lymphocytes T peut paraître suffisant même si ceux-ci ne sont pas fonctionnels, seraient dues à des variants hypomorphes dans les gènes souvent impliqués dans le SCID [Tangye *et al.*, 2020]. Le syndrome d'Omenn peut être associé à différents types de SCID et il est parfois considéré comme un SCID atypique [Orphanet, 2013]. Enfin, dans toutes les études de cohortes du PIDTC, la dysgénésie réticulaire (déficit en AK2), un SCID classique selon l'IUIS, est classée avec les formes variantes par le consortium à cause de sa présentation inhabituelle extrêmement sévère avec une agranulocytose, une lymphopénie avec une hypoplasie du thymus et des organes lymphoïdes [Shearer *et al.*, 2014]. Dans le cas du déficit en ADA, le mécanisme en cause est différent de celui observé dans la plupart des autres types de SCID classique, car l'accumulation d'adénosine est toxique pour les lymphocytes, et elle cause leur mort [IUIS, 2021].

Certains gènes qui présentent des variants pouvant causer différentes maladies sont parfois associés aux gènes du SCID, notamment *FOXP1*<sup>11</sup>, délétion complète 22q11.2 (syndrome de DiGeorge), *ZAP70*, et *TTC7A* [Leung *et al.*, 2020]. Des syndromes, comme le syndrome de Charge ou de DiGeorge ont aussi été associés au syndrome d'Omenn [PIDTC, 2021]. La liste des gènes impliqués dans le SCID ne cesse d'augmenter, et des phénotypes additionnels ont aussi été reconnus pour des conditions qui proviennent de variants génétiques dans des gènes déjà connus et de nouveaux gènes [Bousfiha *et al.*, 2020].

*Selon les experts consultés, bien qu'il existe des critères de laboratoire pour qualifier un déficit immunitaire de SCID classique ou atypique, les spécialistes ne s'entendent pas toujours et se fient parfois au besoin de traitement plutôt qu'à la définition théorique.*

## 2.4 Épidémiologie

Historiquement, la prévalence du SCID a été estimée à 1 cas sur 100 000 naissances vivantes, mais depuis la mise en œuvre de programmes de dépistage néonatal, on observe que la prévalence réelle est probablement plus proche de 1 cas sur 50 000 naissances vivantes dans le monde [Verbsky et Routes, 2014]. Il existe des différences régionales, et les prévalences sont plus élevées parmi les populations qui ont un fort taux de consanguinité. Les hommes sont davantage affectés à cause du variant lié à l'X (SCID T-B+ par déficit en chaînes gamma ou SCIDX1) qui représenterait environ 19 % des cas de SCID selon les résultats du dépistage réalisé sur plus de trois millions de bébés [van der Spek *et al.*, 2015]. Selon Strand et ses collaborateurs [2020], plusieurs années de dépistage néonatal au niveau national sont nécessaires pour fournir une estimation solide de la prévalence du SCID et des troubles sévères des lymphocytes T dans une population. La véritable prévalence du SCID est probablement beaucoup plus élevée que ne l'indiquent les chiffres estimés à partir d'études épidémiologiques. Avant

---

<sup>11</sup> Selon la classification génétique de l'IUIS, ces maladies ne sont pas classées comme SCID, mais comme défauts du thymus avec des anomalies congénitales additionnelles.

l'implantation du dépistage néonatal, il est fort probable que plusieurs bébés soient décédés d'infections sans avoir reçu un diagnostic du SCID [Chan *et al.*, 2011a].

Aux États-Unis, selon une étude qui a analysé les programmes de 11 États, compilant les données sur plus de 3 millions d'enfants, la prévalence estimée du SCID (typique et atypique) était de 1 sur 58 000 naissances [Kwan *et al.*, 2014]. La présence d'un effet fondateur a été observée dans quelques groupes de populations isolées, comme les Amérindiens Navajos et Apaches et les communautés amish et mennonites des États-Unis [Dorsey et Puck, 2019].

Au Canada, Rozmus et ses collaborateurs [2013] ont publié les données d'une étude de surveillance nationale réalisée auprès des pédiatres canadiens via le programme de surveillance pédiatrique canadien. Pour ce programme, tout enfant de moins de deux ans qui présentait des caractéristiques cliniques d'un SCID (diarrhée chronique, pneumonie récurrente, retard de croissance, muguet persistant et infections opportunistes) et au moins un des critères suivants : un nombre absolu de lymphocytes inférieurs à 3 000/mm<sup>3</sup> ou moins de 20 % de lymphocytes T CD3 + ou des antécédents familiaux de déficit immunitaire primaire, était considéré comme un cas de SCID. Entre 2004 et 2010, pour les enfants canadiens à l'exclusion de Premières Nations, Métis et Inuits (PNMI), 40 cas de SCID ont été rapportés, ce qui correspond à 1,4 cas sur 100 000 naissances (IC95 % 1 à 1,9/100 000), équivalant à 1 cas sur 71 000 naissances. La proportion de cas de SCID chez les PNMI (17,5 %) était presque trois fois plus élevée que celle prévue sur la base de la proportion de la population pédiatrique estimée (6,3 %), soit une prévalence estimée à 4,4 sur 100 000 naissances vivantes ou 1 cas sur 23 000 naissances (IC95 % 2,1 à 9,2/100 000) pour les enfants canadiens issus de ces groupes. Des données cliniques de l'Alberta utilisées par l'Institute of Health Economics d'Alberta indiquent une prévalence de 1 cas sur 45 000 naissances alors que les données récentes du rapport du programme néonatal de dépistage du SCID de cette province (y compris les Territoires du Nord-Ouest et la région de Kitikmeot au Nunavut) permettent cependant d'estimer la prévalence à plus de 1 cas sur 10 000 naissances [AHS, 2020; IHE, 2016]<sup>12</sup>. Au Manitoba, la prévalence selon les données cliniques, y compris les cas attribuables aux défauts *ZAP70* et *IKBKB* (classifiés comme SCID avec lymphocyte T) est estimée à 1 cas de SCID sur 15 000 naissances [Thompson *et al.*, 2018; Jilkina *et al.*, 2014].

#### **2.4.1 Portrait de la situation au Québec**

La prévalence SCID au Québec n'est pas bien établie. Il n'est pas exclu que certains décès en période néonatale et jusqu'à un an puissent être dus à un tel déficit immunitaire non diagnostiqué.

---

<sup>12</sup> La différence entre la prévalence estimée par les cas cliniques et les bébés qui ont participé au dépistage peut s'expliquer par la courte période du dépistage (9 mois) vs l'estimation clinique sur 9 ans et par l'inclusion des Territoires du Nord-Ouest et de la région de Kitikmeot au Nunavut dans les données de dépistage de l'Alberta.

Une incertitude demeure aussi quant à la prévalence du SCID dans la région du Nunavik en raison de la proximité avec les populations du Nunavut (Baffin) où des anomalies génétiques responsables de ce déficit immunitaire ont été observées via le programme de dépistage de l'Ontario qui s'occupe du dépistage pour la région administrative de Qikiqtaaluk (Baffin). Selon un rapport de l'Institut national de santé publique du Québec [INSPQ, 2016], on ne peut pas conclure que la prévalence élevée du SCID observée chez les enfants des Premières Nations, Métis et Inuits du Canada est indicatrice de sa prévalence chez les Inuits du Nunavik. Pour des raisons historiques liées aux migrations en provenance d'Asie et à la naissance d'enfants issus de couples Inuits-Caucasiens, la génétique de la population inuite du Nunavik pourrait être différente de celle d'autres nations autochtones du Canada. Il a en effet été démontré qu'il y a des différences entre les Inuits de Salluit et des autres villages et ceux de la région de la Baie d'Hudson et de la Baie d'Ungava [Zhou *et al.*, 2019]. Par ailleurs, l'isolement et la faible population de certains villages, de la baie d'Ungava en particulier, laissent croire que la consanguinité a pu se traduire par une augmentation du taux de maladies génétiques récessives. Les professionnels de la santé qui exercent au Nunavik n'ont cependant pas rapporté de cas de SCID au cours des quelques décennies antérieures et ils n'ont pas eu connaissance de cas rapportés par le passé [INSPQ, 2016]. La mortalité néonatale dans la région Nord-du-Québec est toutefois plus élevée que dans le reste du Québec [ISQ, 2021].

Selon l'analyse des bases de données médico-administratives du Québec effectuée par l'INESSS dans le cadre de ce projet, 22 personnes de moins de 1 an qui avaient reçu un diagnostic de SCID ont été répertoriées sur une période de 10 ans (2009-2019), pour une moyenne de 2,2 cas par an (intervalle de 0 à 5 patients/an). Cela correspondrait à une prévalence estimée de 1 cas sur 38 000 naissances, sans tenir compte des bébés qui pourraient être décédés de cette maladie sans avoir eu un diagnostic. Par ailleurs, il y aurait eu dix décès de bébés avant l'âge de deux ans parmi ceux qui avaient reçu un diagnostic de SCID au cours de cette période de dix ans. Les codes CIM-10-CA<sup>13</sup> employés dans MED-ÉCHO pour consigner les diagnostics ne semblaient pas toujours permettre de différencier le cas de SCID des cas de déficit immunitaire primaire. Cette imprécision pourrait restreindre la fiabilité de l'estimation de la prévalence.

*Selon les experts, il y aurait actuellement un ou deux cas de SCID reconnus par année au Québec, qui toucheraient différentes ethnies et différentes régions. Il y a au Québec des décès d'enfants à la suite d'infections ou de choc septique qui n'ont pas eu de diagnostic, mais qui pourraient être des cas de SCID. Il ne serait pas surprenant d'avoir au Québec une prévalence moyenne plus élevée que celle estimée aux États-Unis avec les résultats du programme de dépistage néonatal en place.*

---

<sup>13</sup> La CIM-10-CA (*Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes*, 10<sup>e</sup> version, Canada) est la version canadienne de la CIM-10, la norme internationale élaborée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). L'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS) a adapté la classification pour répondre aux besoins en données canadiennes.

## 2.5 Présentation clinique

La plupart des nourrissons atteints du SCID semblent physiquement normaux à la naissance. Cependant, ils ne peuvent se défendre adéquatement après une infection naturelle ou une vaccination. Les bébés atteints de ce déficit immunitaire ont une phase sans symptôme et présentent généralement leurs premiers symptômes entre l'âge de 1 à 3 mois [Juth, 2019]. À l'exception des enfants pour qui le diagnostic a été prononcé tôt dans la vie, généralement par le biais de tests prénataux en raison d'antécédents familiaux, dans la plupart des cas, le diagnostic du SCID n'est généralement posé qu'après 2 à 5 mois. Le diagnostic est établi après l'apparition des symptômes, soit après des infections pulmonaires récurrentes ou des infections sévères potentiellement mortelles par des organismes opportunistes et l'observation d'un retard de croissance staturo-pondérale [Juth, 2019; Verbsky et Routes, 2014; Orphanet, 2013]. D'autres signes cliniques peuvent aussi être observés au cours des premiers mois de vie comme une diarrhée chronique, un muguet récurrent ou persistant et/ou l'absence de ganglions lymphatiques.

*Selon les experts, les symptômes et signes cliniques les plus courants seraient les infections pulmonaires, les infections par des organismes opportunistes, le retard de croissance staturo-pondérale et les troubles gastro-intestinaux avec diarrhée importante.*

Tous les types de SCID sont susceptibles d'avoir les présentations cliniques mentionnées, bien que le moment de leur apparition puisse varier [IUIS, 2021]. La dysgénésie réticulaire ou déficit en AK2 se distingue avec l'apparition d'infections très tôt en période néonatale. Le déficit en chaîne gamma (SCIDX1), le déficit en RAG1/2 et le déficit en ADA peuvent être des formes classiques précoces si le gène impliqué est complètement dysfonctionnel ou des formes tardives atypiques si le gène est partiellement dysfonctionnel. La différence entre le SCID classique et sa forme atypique réside dans l'intensité et la sévérité des infections [Shearer *et al.*, 2014].

Des présentations cliniques plus spécifiques en fonction de la forme de SCID peuvent aussi être observées. Les personnes chez qui le déficit immunitaire est causé par un déficit en ADA peuvent présenter des anomalies squelettiques et des troubles du neurodéveloppement<sup>14</sup>. Les patients atteints d'une dysgénésie réticulaire présentent une surdité neurosensorielle. Les personnes atteintes d'un SCID causé par un déficit en ADN ligase IV présentent une microcéphalie avec des troubles du neurodéveloppement [Orphanet, 2013]. Outre la présentation clinique, une sensibilité aux radiations ionisantes est une caractéristique de plusieurs formes de SCID T-B-, soit le déficit en DCLRE1C (Artemis), le déficit en ADN PKcs, le déficit en XLF (Cernunnos) et le déficit en ADN ligase IV [Tangye *et al.*, 2020; Orphanet, 2013].

---

<sup>14</sup> Les troubles du neurodéveloppement regroupent les troubles du développement de la communication et des interactions sociales (autisme), du développement intellectuel (déficience intellectuelle ou retard mental), du développement de l'attention (trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité ou impulsivité) et des fonctions associées (mémoire de travail, contrôle exécutif...), mais aussi les troubles d'acquisition du langage ou des coordinations (dysphasies et dyspraxies) et les troubles spécifiques des apprentissages scolaires (par exemple la dyslexie-dysorthographe) (<http://robertdebre.aphp.fr/troubles-neuro-developpement/>).

Enfin, la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) est par définition une complication grave de l'allogreffe de cellules souches. Chez les patients atteints du SCID, elle est à la fois un symptôme et un fait aggravant du déficit immunitaire [Koh *et al.*, 2021]. La maladie du greffon contre l'hôte se présente généralement chez le nouveau-né atteint du SCID sous forme d'éruption cutanée et/ou de diarrhée [IUIS, 2021].

## 2.6 Pronostic

S'il n'est pas pris en charge, le bébé atteint d'un SCID devient vulnérable à de nombreuses infections qui, dans les cas les plus sévères, peuvent entraîner son décès avant l'âge de 1 an [van der Ploeg *et al.*, 2019; UKNSC, 2017a; Brown *et al.*, 2011]. Dans l'étude canadienne de Rozmus et ses collaborateurs [2013] qui ont repéré 40 cas de SCID entre 2004 et 2010, 7 de ces bébés étaient décédés d'infections confirmées ou suspectées avant de pouvoir recevoir une greffe. L'âge moyen au moment du diagnostic pour tous les cas de SCID était de 125 jours ou 4,2 mois (intervalle de 1 à 583 jours).

La dysgénésie réticulaire ou déficit en AK2 est la forme classique du SCID la plus sévère, et les bébés souffrent de septicémie fatale quelques jours après leur naissance si la maladie n'est pas traitée. Pour le déficit en ADA, le pronostic dépend du type et de la sévérité de l'atteinte [Orphanet, 2013]. Lorsqu'il n'y a pas d'adénosine désaminase pour convertir la désoxyadénosine nocive, la désoxyadénosine s'accumule dans le système de l'enfant et entraîne généralement des problèmes neurologiques qui ne sont pas entièrement guérissables par une transplantation de cellules souches hématopoïétiques<sup>15</sup>.

*Selon les experts, quelques bébés atteints de leaky SCID peuvent vivre plus de 1 an sans diagnostic ni prise en charge.*

Selon la littérature récente, un traitement par greffe réalisée au cours des premiers mois de vie à partir des cellules souches d'un frère ou d'une sœur dont l'antigène leucocytaire humain (HLA) est identique peut conduire à un taux de survie supérieur à 90 % dix ans après la greffe. Lorsque la transplantation n'est pas réalisée à partir d'un donneur apparenté frère-sœur compatible, Haddad et ses collaborateurs [2018] ont démontré que le génotype influait grandement sur la survie et la reconstitution immunitaire.

L'âge au moment de la transplantation et les antécédents d'infections sont des facteurs clés d'un bon pronostic. Le jeune âge et le fait de ne pas avoir d'infections au moment de la transplantation sont associés à de meilleurs résultats après la transplantation [Haddad *et al.*, 2018; UKNSC, 2017a]. Par conséquent, selon le rapport du United Kingdom National Screening Committee (UK NSC) [UKNSC, 2017a], un diagnostic précoce du SCID peut grandement améliorer le pronostic pour les personnes touchées.

---

<sup>15</sup> <https://primaryimmune.org/fr/scid-compass/types-de-dics>.

## 2.7 Déficit immunitaire combiné sévère et vaccination

Les bébés atteints d'un SCID sont susceptibles de contracter des infections s'ils sont exposés à un agent infectieux ou reçoivent une injection de vaccin vivant atténué [van der Ploeg *et al.*, 2019; UKNSC, 2017a; Brown *et al.*, 2011]. Les lignes directrices américaines sur le déficit immunitaire primaire recommandent d'éviter tous les vaccins vivants pour les personnes atteintes du SCID [Bonilla *et al.*, 2015]. De plus, selon la revue systématique de Croce et ses collaborateurs [2017], il n'existerait pas de données assez robustes pour justifier l'administration de vaccins vivants atténués à des personnes qui ont reçu une transplantation de moelle osseuse moins de deux ans auparavant.

### 2.7.1 Vaccin bacille Calmette-Guérin (BCG)

Le vaccin BCG est un vaccin bactérien vivant atténué dérivé de *Mycobacterium bovis*, qui est principalement administré aux nouveau-nés dans les régions où la tuberculose est endémique [Fekrvand *et al.*, 2020]. Les effets indésirables de la vaccination au BCG sont rares, mais assez communs chez les bébés atteints de déficit immunitaire primaire, et surtout de SCID, autant avant qu'après la transplantation [IUIS, 2021; NaserEddin *et al.*, 2021; Fekrvand *et al.*, 2020].

Cette situation a été démontrée dans une méta-analyse de 27 études portant sur 1 691 personnes atteintes d'un déficit immunitaire primaire qui avaient reçu le vaccin BCG [Fekrvand *et al.*, 2020]. À noter que 70 % des patients venaient de pays en développement où on observait des systèmes de santé et infrastructures déficients ainsi que des lacunes dans le diagnostic de ces maladies. Les patients de cette méta-analyse avaient également des taux de consanguinité supérieurs à ceux des pays développés, ce qui augmentait le risque de maladies autosomiques récessives. Des analyses de sous-groupes ont été réalisées pour mesurer l'hétérogénéité selon les pays et le type de déficit immunitaire primaire. Pour les 342 personnes atteintes du SCID, la fréquence des effets indésirables était de 41,9 % (IC95 %, 26,3-57,4; I<sup>2</sup> : 88,7 %) [Fekrvand *et al.*, 2020]. Dans une étude marocaine publiée postérieurement à cette revue systématique, une prévalence d'effets indésirables de 30 % a été observée. Sur les 92 bébés atteints du SCID vaccinés au BCG, 14 ont eu une infection disséminée par le vaccin (BCGite disséminée), qui s'est avérée mortelle dans 10 cas (11 %) [Benhsaien *et al.*, 2021].

### 2.7.2 Vaccin antirotavirus

Le vaccin antirotavirus est administré aux nouveau-nés afin de prévenir les diarrhées aiguës (gastroentérite). Le taux des hospitalisations liées à des infections au rotavirus a diminué significativement partout sur la planète avec l'incorporation du vaccin vivant atténué au rotavirus dans les programmes d'immunisation de la petite enfance [Chiu *et al.*, 2019]. Dans une étude prospective de surveillance nationale en Angleterre, les selles positives au rotavirus de tous les enfants admissibles à la vaccination administrée en deux doses entre 8 et 12 semaines de vie étaient envoyées dans un laboratoire de référence pour une caractérisation de la souche en cause. Cette étude a démontré que

la plupart des enfants qui souffraient encore de gastroentérite aiguë causée par la souche du vaccin plus de sept semaines après l'immunisation étaient atteints du SCID [Gower *et al.*, 2020]. Les immunologues californiens qui travaillent avec le programme de dépistage néonatal de ce déficit immunitaire estiment qu'il est médicalement prudent de suspendre l'administration du vaccin antirotavirus pour tous les nourrissons qui ont moins de 1 500 lymphocytes T/ $\mu$ L et qu'on doit évaluer ces nourrissons non seulement pour la présence du SCID, mais aussi pour d'autres conditions associées à une insuffisance en lymphocytes T [Amatuni *et al.*, 2019]. La Société canadienne de pédiatrie recommande que les nourrissons qui ont une immunodéficience marquée, démontrée ou présumée, ne reçoivent pas ce vaccin [SCP, 2017]. Enfin, les vaccins vivants atténués sont généralement acceptés plus de deux ans après une greffe de moelle osseuse chez des personnes qui ne reçoivent plus de thérapie immunosuppressive et qui n'ont pas de maladie du greffon contre l'hôte [Croce *et al.*, 2017].

### Points saillants

Le SCID est une catégorie de déficit immunitaire primaire qui comprend un ensemble de maladies héréditaires très sévères, caractérisées par une production insuffisante des cellules T périphériques fonctionnelles chez le nouveau-né.

Le SCID est causé par un large spectre de mutations dans différents gènes impliqués dans le développement et le fonctionnement des cellules immunitaires du système adaptatif.

La prévalence mondiale du SCID serait d'environ 1 naissance vivante sur 50 000, bien qu'il y ait des différences régionales.

La prévalence de la maladie est incertaine au Québec, et les bases de données médico-administratives révèlent un intervalle de 0 à 5 cas annuellement sur 10 ans alors que les experts l'estiment à 1 à 2 cas par an, sans tenir compte des bébés qui pourraient être décédés des suites du SCID sans avoir eu un diagnostic.

Le SCID se manifeste au cours des premiers mois de vie par des conditions et signes non spécifiques.

Sans traitement, le pronostic est sombre. Tous les bébés atteints du SCID qui ne sont pas pris en charge décèdent le plus souvent avant l'âge de un à deux ans à la suite d'une infection.

Aucun vaccin vivant atténué ne devrait être administré à des bébés atteints du SCID, ni en période prétransplantation, ni à court terme en post-transplantation.

### 3 MODALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

Les modalités diagnostiques et thérapeutiques du déficit immunitaire combiné sévère (SCID) ont été documentées à partir de la littérature et de l'opinion d'experts. Les sources d'information consultées sont principalement les rapports d'ETMIS [UKNSC, 2017a; BazianLtd, 2012; ACHDNC, 2009a], des sites Web sur les maladies rares [Orphanet, 2013] et sur les déficits immunitaires primaires [IUIS, 2021; PIDTC, 2021], des lignes directrices et des énoncés de consensus ou de positions [Chinn *et al.*, 2020; Richards *et al.*, 2020; ASCIA, 2019; Heimall *et al.*, 2017b; Bonilla *et al.*, 2015; Shearer *et al.*, 2014] et des articles primaires [Haddad *et al.*, 2018; Touzot *et al.*, 2015], dont des données propres au Québec [Bifsha *et al.*, 2020] et au Canada [Rozmus *et al.*, 2013].

#### 3.1 Modalités diagnostiques

Selon les lignes directrices sur le déficit immunitaire primaire publiées par un groupe de travail américain<sup>16</sup>, le SCID doit être pris en considération dans le diagnostic différentiel lorsqu'un nourrisson présente une bactérie récurrente persistante ou sévère, des infections virales ou fongiques ou un retard de croissance [Bonilla *et al.*, 2015]. La suspicion de SCID devrait être vue comme une condition clinique urgente, selon ces lignes directrices.

*Selon les experts consultés, les bébés atteints du SCID ont pratiquement tous des lymphopénies qui peuvent être observées lorsqu'une formule sanguine complète est demandée. Toutefois, même si une formule sanguine est demandée à la suite de la suspicion d'un problème de santé, les lymphopénies ne sont pas toujours remarquées.*

Selon la position de l'Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA) et du groupe Transplantation and Immunodeficiency (TAPID), le cas de tout enfant chez qui on suspecte un SCID doit être immédiatement discuté avec un ou une immunologue pédiatrique, et des tests de laboratoire poussés sont nécessaires pour établir le diagnostic [Richards *et al.*, 2020; ASCIA, 2019].

Sauf s'ils ont un syndrome génétique qui provoque d'autres anomalies congénitales, les bébés atteints du SCID semblent en bonne santé à la naissance, et la maladie n'est souvent diagnostiquée qu'après une série d'infections de plus en plus graves. Un diagnostic plus précoce, avant la naissance ou à la naissance, pourra être fait dans les cas de familles avec des antécédents de SCID [UKNSC, 2017a; Chan *et al.*, 2011a]. La fréquence et la gravité des infections sont les signes les plus révélateurs qu'un bébé peut avoir un problème de système immunitaire. Aucun protocole pour établir le diagnostic spécifique du SCID ne semble faire consensus, et plusieurs organismes proposent de suivre les recommandations d'experts [Richards *et al.*, 2020; Bonilla *et al.*, 2015; Shearer *et al.*, 2014].

---

<sup>16</sup> Appuyées par l'American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI), l'American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI) et le Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology (JCAAI).

Qu'il y ait suspicion d'un SCID à cause de symptômes cliniques ou après un test de dépistage positif, le diagnostic doit être confirmé par une cytométrie de flux, la méthode diagnostique qui permet d'obtenir une différenciation et une quantification des sous-types de lymphocytes T (LT) [Orphanet, 2013]. La numération des différentes catégories de lymphocytes, ou immunophénotypage, est réalisée sur un échantillon sanguin frais du nouveau-né [Chong *et al.*, 2019]. Pour toutes les formes de SCID, l'immunophénotypage avec une mesure spécifique des marqueurs de LT, de lymphocytes B (LB) et de cellules tueuses naturelles (NK) montre principalement que les LT sont absents (ou en nombre réduit) ou dysfonctionnels. De plus, la cause sous-jacente du SCID peut être mieux définie grâce aux taux de LB et de NK circulants.

Un passage transplacentaire de lymphocytes T maternels survient dans 50 % des cas. Dans ce contexte, le nombre de ces lymphocytes peut être préservé, mais les LT circulants ont un phénotype activé – ils expriment le marqueur CD45RO au lieu de CD45RA comme chez les nourrissons sains [Orphanet, 2013].

Parmi les personnes qui souffrent de lymphopénie à lymphocytes T (LLT), il y a les cas de SCID et aussi d'autres types de déficit immunitaire combiné dont plusieurs liés à des syndromes (p. ex. syndrome de DiGeorge) ou d'autres qu'on appelle LLT secondaires dues à différentes conditions comme des pertes lymphatiques après une chirurgie cardiothoracique, des malformations congénitales dans les intestins ou causées par la prématurité. Lorsqu'on ne peut trouver de cause sous-jacente à la lymphopénie chez le nouveau-né, celle-ci sera qualifiée d'idiopathique ou de variant du SCID [Kwan *et al.*, 2014; Orphanet, 2013]. Au suivi à plus long terme, certains cas se résolvent d'eux-mêmes tandis que, pour d'autres, un défaut immunitaire sera identifié, le cas échéant [Dorsey et Puck, 2019].

Outre l'immunophénotypage, le test de prolifération à la phytohémagglutinine est parfois utilisé comme test diagnostique complémentaire. Il permet de différencier les LT qui proviennent de la mère de ceux du bébé, car ceux de la mère ne répondent pas à l'agent mitogène *in vitro* contrairement aux lymphocytes T du nourrisson [ACHDNC, 2009a].

*Selon les experts consultés, la cytométrie de flux est utilisée partout pour établir le diagnostic du SCID, même s'il n'existe pas de protocole standardisé dans le monde. La prolifération à la phytohémagglutinine n'est plus utilisée au Québec.*

Par ailleurs, selon un rapport préparé pour le UK NSC, l'identification des mutations n'est pas une condition préalable au diagnostic ou au traitement, mais elle peut faciliter le diagnostic et les décisions de traitement en plus de donner une indication du pronostic [BazianLtd, 2012]. Lorsqu'il n'y a pas de dépistage néonatal, les tests génétiques servent à confirmer le diagnostic suspecté par les résultats de tests de laboratoire [IUIS, 2021; Orphanet, 2013]. Des tests génétiques rapides sont nécessaires pour repérer les bébés atteints de conditions qui ne se prêtent pas à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (par exemple de troubles thymiques), mais aussi ceux qui présentent des conditions radiosensibles qui nécessiteront une approche adaptée – par exemple déficit en ADN ligase IV.

Plusieurs options sont disponibles pour les tests génétiques cliniques, dont chacune présente des avantages et limites qui doivent être pris en considération lors de l'interprétation des résultats. Les tests le plus fréquemment utilisés par les cliniciens comprennent le séquençage Sanger de gène individuel, l'hybridation génomique comparative (*microarrays*), le panel de gènes ciblés par séquençage de nouvelle génération, le séquençage de l'exome entier (WES) et le séquençage du génome entier (WGS) [Chinn *et al.*, 2020]. Un tableau comparatif des différentes méthodes est présenté à l'[annexe E](#).

Il existe près de 20 causes génétiques connues du SCID, et un défaut génétique sous-jacent peut être repéré dans environ 90 % des cas [PIDTC, 2021]. Les mutations dans différents gènes s'accompagnent d'anomalies immunitaires caractéristiques qui peuvent aider à établir le diagnostic [PIDTC, 2021]. Étant donné que certaines mutations chez les personnes atteintes du SCID sont de type faux sens, les protéines peuvent encore être produites et détectées par cytométrie de flux, mais elles ne sont pas fonctionnelles en raison des anomalies des récepteurs [IUIS, 2021]. Par conséquent, le tableau clinique, généralement développé à partir du profil de l'infection et de l'information obtenue par la cytométrie de flux, doit finalement guider les décisions concernant les gènes à séquencer [IUIS, 2021].

Pour les cas où aucun variant n'a été trouvé sur les gènes connus pour leur implication dans le SCID, Bifsha et ses collaborateurs [2020], de l'hôpital Sainte-Justine de Montréal, ont développé un système expérimental de différenciation en 3D des lymphocytes T en culture cellulaire. Ce système permet de déterminer s'il s'agit d'un trouble intrinsèque qui empêche la différenciation des lymphocytes T en sous-type CD3+ ou d'un trouble extrinsèque qui affecte la fonction du thymus sans compromettre la différenciation des lymphocytes T CD3+, ce qui permet d'orienter le patient vers le meilleur traitement.

*Selon les experts consultés, les résultats de test génétique ne doivent pas être attendus avant d'entreprendre la préparation à la greffe.*

## **3.2 Modalités de traitement**

Pour les bébés atteints de formes atypiques du SCID, les traitements sont similaires à ceux des bébés atteints du SCID classique [PIDTC, 2021].

### **3.2.1 Mesures de prévention et de soutien**

Les bébés atteints ou chez qui on suspecte un SCID doivent être protégés contre l'exposition aux agents infectieux [PIDTC, 2021; Bonilla *et al.*, 2015]. Une fois le diagnostic établi, il faut agir rapidement pour éviter les infections, en particulier celles qu'il peut être difficile d'éradiquer comme le cytomégalovirus (CMV) et la varicelle [PIDTC, 2021]. En raison du risque de contamination bactérienne des préparations en poudre pour nourrissons, l'utilisation de préparations pour nourrissons prêtes à être utilisées devrait être envisagée [Richards *et al.*, 2020].

*Selon les experts consultés, des mesures d'hygiène logiques et non extrêmes (sans isolement en milieu stérile) doivent être appliquées dans l'environnement du nouveau-né atteint.*

Les bébés atteints du SCID ou chez qui on suspecte ce déficit immunitaire devraient recevoir un traitement de remplacement des immunoglobulines G (IgG) et un traitement antibiotique prophylactique contre les infections opportunistes. Aussi, dès les premiers signes d'infection, la recherche de la cause doit être entreprise et des traitements antimicrobiens doivent être administrés durant des périodes prolongées [PIDTC, 2021; Bonilla *et al.*, 2015; Orphanet, 2013]. L'IUIS spécifie l'importance du traitement prophylactique contre *Pneumocystis jirovecii* qui cause des pneumonies souvent mortelles chez les enfants atteints du SCID [IUIS, 2021]. Des mesures d'hygiène doivent aussi être appliquées [Orphanet, 2013].

*Selon les experts consultés, l'acyclovir est couramment prescrit au Québec comme traitement antiviral suppressif.*

Le cytomégalovirus (CMV) appartient à la même famille que l'herpès. Une infection au CMV chez la femme enceinte peut se transmettre au fœtus et causer différents problèmes chez l'enfant à naître. Les nourrissons atteints du SCID ont tendance à être à risque d'infections pulmonaires graves causées par le CMV<sup>17</sup>. Selon la position de l'ASCI et du TAPID, les mères qui allaitent doivent subir un test pour établir leur statut sérologique du CMV et des immunoglobulines et cesser l'allaitement jusqu'à ce que les résultats soient disponibles. La mère peut continuer à exprimer son lait durant l'intervalle. Le statut CMV prénatal, souvent établi au cours du premier trimestre de la grossesse, est insuffisant pour une prise de décision en raison du risque de séroconversion plus tard au cours de la grossesse. Tous les nouveau-nés qui ont reçu un diagnostic de SCID doivent aussi être soumis au test en urgence pour établir leur statut quant au CMV par réaction de polymérisation en chaîne (PCR). Quel que soit le résultat concernant le CMV chez le bébé, si la mère est séronégative, l'allaitement peut être repris. Des conseils devraient être donnés à la mère concernant les mesures à appliquer pour réduire son risque de contracter le CMV, comme ceux mis à la disposition des femmes enceintes. Si la mère est séropositive et que le test du nourrisson est négatif par PCR pour le CMV, l'allaitement ne doit pas reprendre. Aucune donnée sur la sécurité de la pasteurisation du lait maternel dans le cas d'une déficience immunitaire sévère n'a été repérée [Richards *et al.*, 2020].

*Selon les experts consultés, il existe au Québec un débat autour du dépistage du CMV, lequel peut être fatal chez un bébé atteint du SCID. Dans la plupart des centres hospitaliers, l'allaitement est arrêté et non repris, même si le test de la mère est négatif. Une précaution doit être prise pour l'administration de produits sanguins déleucocytés (CMV négatif), s'il y a lieu.*

---

<sup>17</sup> <https://www.chusj.org/fr/soins-services/C/complications-de-grossesse/complications-mere/Complications/Cytomegalovirus>.

## 3.2.2 Traitements

### 3.2.2.1 Traitements curatifs

Quelques lignes directrices ont été repérées concernant le traitement des déficits immunitaires primaires, dont celles publiées conjointement par la Société européenne d'immunodéficience (ESID) et le groupe de travail européen sur la transplantation de moelle osseuse (EBMT) [Lankester *et al.*, 2021], celles publiées par Bonilla et ses collaborateurs [2015] pour les États-Unis et celles de la fondation pour l'immunodéficience [IDF, 2015]. De plus, un groupe d'experts nord-américain accompagné de diverses parties prenantes intéressées par le déficit en ADA sont parvenus à un consensus concernant de nouvelles directives de traitement et un algorithme de traitement spécifique au SCID-ADA [Kohn *et al.*, 2019].

### Transplantation de cellules souches hématopoïétiques (HSCT)

La HSCT confère aux personnes atteintes du SCID un système immunitaire fonctionnel capable de les protéger contre les infections [Dorsey *et al.*, 2021; Lankester *et al.*, 2021; PIDTC, 2021; Haddad *et al.*, 2018; UKNSC, 2017a; Orphanet, 2013; BazianLtd, 2012; Antoine *et al.*, 2003]. Dans le rapport du UK NSC [2017a], l'analyse des preuves de 22 études publiées en 1994 et 2016 sur l'efficacité de la HSCT fait état de données variables sur la survie (intervalle de 46 % à 100 % de survie) avec un temps de suivi très hétérogène intra et interétude (intervalle de 6 mois à plus de 25 ans), mais d'une efficacité de traitement et d'une survie toujours supérieures pour les HSCT précoces comparativement aux transplantations tardives. L'efficacité de ce traitement curatif a aussi été démontrée dans plusieurs études où un diagnostic précoce avait été posé à cause d'une histoire familiale de SCID [UKNSC, 2017a]. Selon des données européennes plus récentes tirées du registre de la ESID, le taux de survie serait de près de 80 % à l'âge de 8-10 ans pour la période 2010-2014 et la fréquence des décès de 30 % selon le registre français du Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH) pour la période 2014-2018 [HAS, 2022].

La HSCT est très efficace chez de nombreux bébés, avec les meilleurs résultats lorsqu'un donneur, frère ou sœur, avec un système HLA compatible est disponible [Dorsey *et al.*, 2021; PIDTC, 2021; Haddad *et al.*, 2018; Antoine *et al.*, 2003]. Selon l'énoncé de consensus de Heimall et ses collaborateurs [2017b], moins de 20 % des personnes atteintes du SCID auraient un donneur HLA compatible apparenté (frère ou sœur). Souvent, le traitement disponible sera une transplantation allogénique d'un donneur HLA compatible non apparenté. Pai et ses collaborateurs [2014] ont démontré que le risque d'échec de la greffe était plus faible chez les receveurs de donneurs apparentés, mais le type de donneur, le génotype et l'administration d'un traitement de conditionnement n'étaient pas significativement associés à l'échec de la greffe nécessitant une seconde transplantation. Dans cette étude, la plupart des décès étaient survenus durant la première année suivant la transplantation, et ils étaient en majorité dus à des infections. De plus, le sous-type génétique du SCID affectait la qualité de la récupération des lymphocytes T CD3+, mais pas la survie. Enfin, les greffes provenant

de donneurs autres qu'apparentés (de frère ou sœur HLA compatible) étaient associées à une excellente survie chez les bébés atteints du SCID identifiés avant le début de l'infection.

Les études sur les résultats cliniques à long terme après une transplantation pour traiter le SCID démontrent systématiquement que la majorité des décès surviennent au cours des 2 à 5 premières années suivant la transplantation, mais que d'autres cas de morbidité tardive sont assez fréquents, en particulier des problèmes de croissance (12,5 à 17,5 %), des problèmes gastro-intestinaux chroniques comme la diarrhée, des infections respiratoires (2 à 20 %) et des infections chroniques au virus du papillome humain (12 à 25 %). Un besoin, en continu, d'immunoglobulines de remplacement ou d'antibioprophylaxie se manifeste lorsqu'il y a correction incomplète du déficit (15 à 58 %). Une auto-immunité, le plus souvent l'anémie hémolytique auto-immune, a été observée chez 1 à 12 % des personnes, et la maladie du greffon contre l'hôte affecterait jusqu'à 15 % des patients [Heimall *et al.*, 2017b].

*Selon les experts consultés, certaines personnes atteintes du SCID sont maintenues en alimentation parentérale à long terme après la HSCT pour des problèmes de croissance ou des problèmes gastro-intestinaux chroniques.*

Enfin, selon Haddad et ses collaborateurs [2018], le décompte des cellules CD4+ chez les personnes atteintes du SCID réalisé entre 6 et 12 mois après la transplantation donne une prédiction à long terme de survie et de la reconstitution immunitaire soutenue.

*D'après les experts consultés, il y a un risque d'échec de la HSCT à long terme et d'une mauvaise reconstruction du système immunitaire.*

### **Conditionnement immunosuppresseur**

Les principaux objectifs du conditionnement immunosuppresseur des personnes atteintes de déficit immunitaire primaire qui subissent une greffe sont d'éliminer les lymphocytes T et les cellules tueuses naturelles du patient receveur afin de prévenir le rejet des cellules souches hématopoïétiques dérivées du donneur. Une myéloablation, au moins partielle, est réalisée; elle donnera un espace suffisant dans la moelle osseuse du receveur pour que les cellules souches du donneur se greffent à un niveau curatif pour traiter la maladie particulière du patient [Pai, 2019]. Dans le cas du SCID classique, comme les personnes ont généralement un déficit profond en lymphocytes T, elles sont normalement dans l'incapacité de rejeter une greffe, surtout si celle-ci vient d'un donneur apparié HLA compatible. Dans ce dernier cas, le conditionnement n'est pas essentiel [Richards *et al.*, 2020; Pai, 2019].

Selon l'énoncé de consensus de Heimall et ses collaborateurs [2017b], le conditionnement prégreffe dans le cas du SCID demeure controversé. La décision d'employer le conditionnement et le degré de myéloablation (entièrement myéloablative ou d'intensité réduite) varient selon le centre de transplantation, le type de donneur, la présentation clinique du patient, notamment en ce qui concerne la présence d'une infection active et le phénotype/génotype du SCID [UKNSC, 2017a]. Les risques du conditionnement prétransplantation comprennent la toxicité associée aux médicaments,

en particulier la maladie veino-occlusive, les lésions organiques (rénales, hépatiques et pulmonaires), les effets neurocognitifs, la croissance et le développement anormaux et le dysfonctionnement gonadique [Heimall *et al.*, 2017b]. Il existe peu d'études portant spécifiquement sur les effets à long terme de la toxicité du conditionnement chez les personnes atteintes du SCID. La probabilité accrue de reconstitution immunitaire complète des lymphocytes T et B associée au conditionnement myéloablatif doit être équilibrée avec la toxicité potentielle et son effet sur la survie, la fonction corporelle globale et la qualité de vie afin de générer le moins de toxicité possible tout en permettant une reconstitution immunitaire durable. Chez les personnes atteintes du SCID radiosensible, le conditionnement est plus souvent problématique et une approche de remplacement avec une thérapie alkylante permettrait l'ouverture des niches médullaires [Heimall *et al.*, 2017b]. Enfin, les décès par infection pulmonaire étaient plus fréquents chez des personnes qui avaient reçu un conditionnement myéloablatif en comparaison avec un conditionnement d'intensité réduite, un conditionnement immunosuppresseur ou aucun conditionnement [Pai *et al.*, 2014].

### **Thérapie génique**

La thérapie génique ou transplantation autologue de cellules souches hématopoïétiques, est recommandée comme traitement qui pourrait reconstituer l'immunité chez des personnes atteintes de certains types de SCID et qui n'ont pas accès à un donneur HLA compatible apparenté (frère-sœur) [South *et al.*, 2019; Heimall *et al.*, 2017b; Bonilla *et al.*, 2015]. Ce traitement curatif a l'avantage sur la transplantation de cellules souches hématopoïétiques d'éviter les problèmes d'échec de la greffe et de maladie du greffon contre l'hôte [Xu *et al.*, 2017]. Il serait également supérieur pour le développement des lymphocytes T et la rapidité de la reconstitution immunitaire comparativement à la greffe [Touzot *et al.*, 2015].

La réinjection de la moelle osseuse du malade traitée avec un vecteur viral pour remplacer les gènes manquants et corriger l'anomalie a commencé au début des années 2000 pour les personnes atteintes du SCID lié à l'X et du SCID-ADA [Fischer et Hacein-Bey-Abina, 2020; ACHDNC, 2009a]. La thérapie génique est toujours à l'état d'essais cliniques dans la plupart des pays, mais un produit, (Strimvelis®), a reçu l'approbation de l'Agence européenne des médicaments en 2016 pour le traitement du SCID-ADA [Mendell *et al.*, 2021; Fischer et Hacein-Bey-Abina, 2020; Alessandrini *et al.*, 2019; Pai, 2019; South *et al.*, 2019; Aiuti *et al.*, 2017]. Enfin, des essais précliniques et cliniques sont prévus ou en cours concernant le SCID-RAG1, le SCID-RAG2 et le SCID-Artemis [Alessandrini *et al.*, 2019; Charrier *et al.*, 2019; Dorsey et Puck, 2019].

D'autres essais cliniques de thérapie génique pour traiter le SCID-ADA et le SCID lié à l'X sont toujours en cours aux États-Unis et en Europe avec des vecteurs de nouvelle génération [Kohn *et al.*, 2021; Alessandrini *et al.*, 2019; Dorsey et Puck, 2019]. Les avantages et les inconvénients associés à la HSCT et à la thérapie génique ont été bien décrits et on doit en tenir compte, puisque le SCID est mortel durant la petite enfance s'il n'est pas traité et que les options de traitement disponibles pour les

nourrissons repérés par le dépistage sont les mêmes que pour ceux dont le diagnostic a été établi en raison de la présentation d'une infection [BazianLtd, 2012].

*Selon les experts consultés, la thérapie génique serait leur premier choix de traitement pour le SCID lié à l'X et le SCID-ADA, même si le bébé a accès à un donneur apparenté compatible, parce qu'elle évite les problèmes de GVHD observés avec la HSCT. Ils savent cependant qu'avec ce traitement les cellules pourraient ne pas bien s'implanter.*

### **3.2.2.2 Traitement de remplacement enzymatique**

Pour les personnes qui présentent un SCID causé par une carence en enzyme ADA, un traitement enzymatique substitutif, avec l'adénosine désaminase conjuguée au polyéthylène glycol (ADA-PEG), peut être administré temporairement pour permettre aux cellules immunitaires de se rétablir [PIDTC, 2021; Richards *et al.*, 2020; Kohn *et al.*, 2019; Orphanet, 2013]. Ce traitement peut faire gagner du temps aux patients pour préparer la transplantation avec une meilleure condition immunitaire [PIDTC, 2021]. Dans certains cas, le traitement de remplacement enzymatique avec ADA-PEG peut être administré durant des années, sans transplantation, et être utile pour restaurer l'immunité et prévenir les infections. Il n'est cependant pas recommandé à long terme sans stratégie définitive [PIDTC, 2021; ASCIA, 2019]. Le traitement de remplacement enzymatique avec ADA-PEG peut sauver des vies au moment du diagnostic si les autres options de traitement curatif ne sont pas disponibles. Il devrait être administré aux personnes atteintes du SCID-ADA jusqu'à ce que la transplantation de cellules souches hématopoïétiques ou la thérapie génique soit disponible [Bonilla *et al.*, 2015; BazianLtd, 2012].

### **Points saillants**

Une suspicion de SCID devrait être considérée comme une condition clinique urgente.

La cytométrie de flux est la méthode diagnostique de choix qui permet d'obtenir une différenciation et une quantification des sous-types de lymphocytes T, de lymphocytes B et des cellules tueuses naturelles sur un échantillon sanguin frais du nouveau-né.

L'identification du variant génétique en cause n'est pas une condition préalable au diagnostic ou au traitement, mais elle peut faciliter le diagnostic et les décisions de traitement en plus de donner une indication du pronostic.

Les bébés atteints ou chez qui on suspecte le SCID devraient être protégés des infections par des mesures d'hygiène, recevoir un traitement de remplacement d'IgG et un traitement antibiotique prophylactique contre les infections opportunistes.

Le principal traitement curatif du SCID est une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

La morbidité tardive serait assez fréquente après la transplantation.

## 4 PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE

Dans un contexte de dépistage néonatal, le test de dépistage disponible devrait être performant, c'est-à-dire qu'il devrait permettre de distinguer adéquatement et en temps opportun les nouveau-nés atteints d'un déficit immunitaire combiné sévère (SCID) de ceux qui n'en sont pas atteints.

### 4.1 Description du test

Le test néonatal le plus couramment utilisé pour dépister le SCID est réalisé à partir de l'échantillon de sang prélevé au talon du nouveau-né et séché sur papier buvard (test de Guthrie). Ce test applique la technique de quantification des cercles d'excision des récepteurs des lymphocytes T (*T-cell receptor excision circle*) avec laquelle il est possible de déceler la présence d'un nombre anormalement bas de cellules T *naïves* en période néonatale. Ce test communément appelé « test TREC » a été mis au point aux États-Unis en 2005, et il est maintenant utilisé par plusieurs pays et programmes de dépistage néonatal du SCID à travers le monde [Chan et Puck, 2005]. La différenciation normale des lymphocytes T dans le thymus est caractérisée par le réarrangement des gènes des récepteurs des cellules T conduisant à la jonction des segments de gènes V, D et J du récepteur des cellules T. Durant ce processus de réarrangement, de petits morceaux d'acide désoxyribonucléique (ADN) épisomal non répliatifs sont générés. Ils sont appelés cercles d'excision des récepteurs des lymphocytes T (TREC) [Chase *et al.*, 2011; Baker *et al.*, 2009]. Une réaction de polymérisation en chaîne (PCR) quantitative en temps réel mesure ces sous-produits d'ADN excisés. Étant donné que les TREC ne peuvent être détectés que dans les cellules T naïves récemment émigrées du thymus, un faible nombre de copies de TREC d'ADN extrait d'un poinçon de l'échantillon de sang séché indiquerait une lymphopénie à cellules T naïves, qui est une caractéristique du SCID [Chong *et al.*, 2019].

Des lignes directrices pour l'implantation du dépistage néonatal sanguin de ce déficit immunitaire par le test TREC ont été publiées par le Clinical and Laboratory Standards Institute [CLSI, 2013a]. Trois documents complémentaires traitent de la préparation de l'échantillon, des valeurs de TREC attendues en période néonatale et d'un algorithme générique [CLSI, 2013b; CLSI, 2013c; CLSI, 2013d]. Des troussees commerciales existent pour le test TREC par PCR. Il n'y a toujours pas de consensus concernant les meilleures pratiques pour le dépistage du TREC (valeur seuil, algorithme, test de 2<sup>e</sup> intention) et le suivi des résultats positifs (y inclus ceux des bébés prématurés) plus de 10 ans après le début de ce dépistage à l'échelle nationale aux États-Unis [Currier et Puck, 2021; van der Burg, 2021]. Puisque le test TREC n'est pas hautement spécifique pour le SCID, il doit être suivi d'un test diagnostique adéquat pour déterminer si le bébé souffre d'un tel déficit immunitaire ou d'un autre type de lymphopénie à lymphocytes T (LLT).

Le test TREC pour le dépistage du SCID a représenté une avancée fondamentale dans le dépistage néonatal comme premier test basé sur l'ADN, dont la méthodologie a permis le développement d'autres tests pour mesurer les cercles d'excision de restriction kappa (test KREC) comme marqueur de lymphocytes B et le test de dépistage de l'amyotrophie spinale [Kobrynski, 2021].

## 4.2 Description des études

La recherche de littérature a permis de repérer deux revues systématiques publiées au cours des dix dernières années, portant spécifiquement sur la performance du test TREC pour le dépistage du SCID chez des nouveau-nés asymptomatiques. Les revues systématiques du UK NSC [2017a] et de van der Spek et ses collaborateurs [2015] incluaient toutes deux plus de 3 millions de nouveau-nés soumis au dépistage. Six études étaient présentes dans les deux revues systématiques, notamment les études comptant le plus grand nombre de participants [Adams *et al.*, 2014; Kwan *et al.*, 2014; Vogel *et al.*, 2014; Kwan *et al.*, 2013; Borte *et al.*, 2012; Verbsky *et al.*, 2012]; pour cette raison, seule la revue la plus récente a été conservée. La description de cette revue systématique est présentée au [tableau F1](#) de l'annexe F. Les études ou rapports provenant de programmes ou pilotes de dépistage sur la performance du test de dépistage néonatal du SCID publiés après la limite de recherche de cette revue systématique ( $\geq 2017$ ) ont aussi été retenus pour compléter l'évaluation de la performance. Une description des 12 études retenues (8 programmes et 4 pilotes) est présentée au [tableau F2](#) de l'annexe F. Les diverses terminologies employées dans les programmes de dépistage néonatal à travers le monde, particulièrement pour le SCID, empêchent les comparaisons adéquates des divers programmes. Des recommandations formulées par sept experts de cinq pays ont d'ailleurs été publiées en vue de l'adoption de définitions universelles favorisant l'échange international de connaissances en matière de dépistage du SCID [Blom *et al.*, 2021c].

L'ensemble des données et indicateurs rapportés dans cette section ont été extraits ou calculés par l'INESSS à partir de l'information disponible dans les revues systématiques et les études primaires des programmes ou des pilotes portant sur le dépistage du SCID.

### 4.2.1 Population

La population de la revue systématique était constituée de nouveau-nés venant majoritairement des États-Unis, qui avaient eu un prélèvement sanguin sur papier buvard à la naissance et un test TREC pour le dépistage du SCID. La revue systématique comprenait également certains bébés qui avaient une histoire familiale avec une identification prénatale ainsi que des bébés prématurés.

Dans les 12 études primaires retenues, entre 44 000 et 3,2 millions de nouveau-nés ont fait l'objet du dépistage du SCID par PCR, principalement aux États-Unis et dans différents pays d'Europe. Les études prospectives ou rétrospectives se sont déroulées entre 2009 et 2020, bien qu'elles aient toutes été publiées après 2017. L'âge du nouveau-né lors du prélèvement sanguin variait de 24 heures de vie à moins de 30 jours

dans les 12 études primaires, mais pour la plupart des programmes, l'âge se situait entre 24 et 72 heures. Les participants étaient presque tous des nouveau-nés asymptomatiques pour le SCID au moment du test TREC, sauf quelques rares exceptions qui avaient reçu un diagnostic prénatal [Amatuni *et al.*, 2019]. Les nouveau-nés prématurés étaient inclus dans 11 études, et seule l'étude de Thorsen et ses collaborateurs [2021] présentait uniquement les résultats du programme pour les bébés à terme.

#### **4.2.2 Extraction d'ADN**

Dans la revue systématique du UK NSC [2017a], il y a peu de détails sur l'extraction de l'ADN, et lorsque cette information est disponible, certaines études mentionnent un poinçon de 3,2 mm, l'*ACTB* ou le *RNAseP* comme gène témoin et parfois une trousse d'extraction de l'ADN. Dans 9 études primaires sur les 12 retenues, la quantité de sang séché utilisée pour le test TREC est un poinçon de 3,2 mm, alors que dans trois études il s'agit d'un poinçon de 1,5 mm [Argudo-Ramírez *et al.*, 2021; Thomas *et al.*, 2019; Rechavi *et al.*, 2017]. Dans l'étude de Rechavi et ses collaborateurs [2017], l'ADN était élué du sang séché sans extraction contrairement aux autres études qui employaient une technique standard d'extraction. La plupart du temps, les valeurs du gène témoin n'étaient prises en considération que si le résultat du test TREC était inférieur à la valeur seuil pour le test répété (sur le 1<sup>er</sup> ou le 2<sup>e</sup> poinçon). Ce résultat menait à un nouveau prélèvement sanguin lorsque la valeur du gène témoin était sous la norme dans les échantillons avec un dépistage positif en employant le test TREC.

#### **4.2.3 Algorithme et valeurs seuils**

Dans la revue systématique du UK NSC [2017a], quelques détails sur les algorithmes employés dans chaque étude sont rapportés et d'importantes variations dans le nombre de reprises et sur le plan de la valeur seuil ont été notées. La valeur seuil d'une majorité d'études prospectives populationnelles se situait autour de 20 à 40 copies/ $\mu$ L.

Les algorithmes de dépistage différaient énormément dans les 12 rapports de pilotes et programmes publiés récemment et dans lesquels l'information est disponible. Dans la plupart des études primaires (9/12), on note un algorithme spécifique pour les bébés prématurés ou admis aux unités de soins intensifs néonataux pour le nombre de reprises, de prélèvements sanguins ou même pour les valeurs seuils. Les études de Göngrich et ses collaborateurs [2021] et de Hale et ses collaborateurs [2021] préconisent l'utilisation d'un seul algorithme, peu importe l'âge gestationnel, alors que Thorsen et ses collaborateurs [2021] mentionnent que les bébés prématurés faisaient l'objet d'un algorithme différent, mais sans présenter leurs résultats. L'incorporation d'une répétition d'un prélèvement de sang séché pour les nouveau-nés prématurés ou admis à l'unité de soins intensifs néonataux plutôt qu'une référence vers une évaluation diagnostique en cas de dépistage anormal de même que l'ajout de valeurs seuils intermédiaires ont été les différences les plus importantes notées entre les études. La valeur seuil du test TREC dans sept études primaires variait de 6 à 252 copies/ $\mu$ L, mais le plus souvent elle se trouvait entre 18 et 40 copies/ $\mu$ L. Dans les cinq autres études, l'unité du test TREC pour

la valeur seuil était différente (p. ex. copies/poinçon ou copies/puits). Deux études primaires américaines retenues semblaient utiliser un test TREC maison unique [Hale *et al.*, 2021; Thorsen *et al.*, 2021] alors que les autres se servaient de trousse commerciales ([tableau F3](#), annexe F).

#### 4.2.4 Démarche de confirmation du diagnostic

Dans la revue systématique du UK NSC [2017a], l'utilisation de l'immunophénotypage, technique de cytométrie de flux qui permet la détection des sous-types de lymphocytes parmi les lymphocytes totaux, est mentionnée pour certaines études comme test de confirmation diagnostique. Dans les études primaires retenues, les protocoles de confirmation du diagnostic varient d'une étude à l'autre, mais la cytométrie de flux est utilisée dans 11 des 12 études retenues. L'étude de Göngrich et ses collaborateurs [2021] ne décrit pas la méthode employée pour la confirmation du diagnostic. Un bilan sanguin complet est parfois demandé, de même que la caractérisation de la diversité du répertoire des lymphocytes T, une quantification des TREC dans le sang périphérique, des tests de radiosensibilité ou un test de prolifération lymphocytaire permettant d'évaluer *in vitro* la capacité de réponse des lymphocytes T en réponse à une stimulation non spécifique par des mitogènes. Le séquençage est parfois utilisé pour la confirmation d'un diagnostic, mais il aide surtout à planifier la greffe [Bækvad-Hansen *et al.*, 2021; Thorsen *et al.*, 2021].

#### 4.2.5 Cibles du test

Le SCID classique est la principale cible primaire du test de dépistage TREC, autant dans la revue systématique que dans les études primaires retenues. Cependant, il n'y a pas de consensus pour la classification des autres déficits immunitaires primaires potentiellement reconnus par le test TREC, malgré la publication de la classification de l'IUIS. Selon cette classification, le SCID classique est défini par un nombre de lymphocytes T extrêmement faible ou absent ( $CD3^+ < 300$  cellules/ $\mu L$ ) et le SCID atypique (*leaky* SCID et syndrome d'Omenn) est associé à un défaut génétique dans un gène connu pour causer un tel déficit, mais avec un variant hypomorphe et un taux de lymphocytes T réduit ( $CD3^+$  entre 300 et 1 499 cellules/ $\mu L$ ) [Bousfiha *et al.*, 2020]. Dans la revue du UK NSC [2017a], tous les cas reconnus par le test TREC sont catégorisés en SCID ou comme découvertes fortuites, alors que dans les 12 études primaires la classification du *leaky* SCID et du syndrome d'Omenn est variable et non clairement spécifiée, sauf dans l'étude de Bækvad-Hansen et ses collaborateurs [2021] qui ciblait uniquement les cas de SCID classique. Puisque le test TREC repère tous les cas de LLT se situant sous la valeur seuil choisie, les différentes études retenues classent en général en cible secondaire les cas de déficit immunitaire combiné moins sévère, les autres déficits immunitaires primaires et les différentes catégories de LLT non SCID :

- Lymphopénie à lymphocytes T syndromique

Plusieurs bébés atteints d'une LLT auront des affections syndromiques reconnues. La plupart des syndromes non SCID identifiés sont ceux avec des résultats de test TREC

faibles et un profond déficit immunologique. Le syndrome de DiGeorge, de sévérité et de causes variables, est généralement dû à la délétion du chromosome 22q11.2, mais il est aussi associé à des variants hétérozygotes intragéniques (TBX1) et est fréquemment classé parmi les cas de LLT non SCID [Mauracher *et al.*, 2017]. Certains bébés atteints du syndrome de DiGeorge repérés par le test TREC n'avaient pas de défaut génétique connu [Mauracher *et al.*, 2017].

- Lymphopénie à lymphocytes T secondaire

Certains bébés auront une LLT secondaire attribuable à différentes conditions comme des anomalies anatomiques ou tissulaires conduisant à des pertes lymphatiques – chirurgie cardiothoracique ou malformations congénitales dans les intestins ou la paroi abdominale [Dorsey et Puck, 2019; Mauracher *et al.*, 2017]. Une LLT due à l'absence d'un thymus fonctionnel peut être liée au syndrome de DiGeorge complet, à certains cas de syndrome CHARGE (anomalies congénitales multiples) ou à des affections maternelles comme le diabète. Une intervention urgente pour protéger ces nourrissons des infections est nécessaire comme dans les cas de SCID classique, mais le traitement curatif variera selon la cause et l'état du bébé pourrait nécessiter une greffe de thymus [Amatuni *et al.*, 2019]. D'autres bébés auront une LLT secondaire à des médicaments administrés à la mère pendant la grossesse, particulièrement des médicaments immunosuppresseurs [Currier et Puck, 2021; Puck, 2018; UKNSC, 2017a]. Récemment, trois cas de LLT secondaire transitoire ont été repérés par le programme ontarien de dépistage néonatal. Ces trois cas étaient liés au syndrome d'abstinence néonatal à la suite de la consommation d'opioïdes par la mère en période anténatale [Adatia *et al.*, 2021]. Tous ces cas de LLT secondaires nécessitent un suivi à plus long terme; certains cas se résolvent d'eux-mêmes tandis que, pour d'autres, un défaut immunitaire sera observé, le cas échéant [Dorsey et Puck, 2019]. Certains programmes considèrent certaines LLT secondaires comme des faux positifs, possiblement parce que la raison de la lymphopénie est connue au moment de la réception du résultat du dépistage [Göngrich *et al.*, 2021].

- Lymphopénie à lymphocytes T par prématurité

Une corrélation significative a été observée entre une valeur très basse au test TREC, l'âge gestationnel et le poids à la naissance [Atkins *et al.*, 2021; Göngrich *et al.*, 2021; Strand *et al.*, 2020; Rechavi *et al.*, 2017]. Une naissance avant terme est un facteur de risque de LLT, particulièrement chez les bébés nés avant 33 semaines de gestation ou pesant moins de 800 g, bien que la plupart de ces cas s'améliorent habituellement avec le temps [Currier et Puck, 2021].

- Lymphopénie à lymphocytes T idiopathique ou variant SCID

Chez certains nourrissons, la LLT sera sans cause sous-jacente apparente. Les lymphocytes T seront absents ou très faibles. Environ 50 % des cas s'amélioreront avec le temps et 50 % demeureront avec une LLT [Currier et Puck, 2021]. Dans leur classification des lymphopénies, Thomas et ses collaborateurs [2019] décrivent le variant SCID comme une lymphopénie avec un nombre de lymphocytes T CD3+ entre 300 et 1 499 cellules/ $\mu$ L sans défaut dans les gènes connus impliqués dans le SCID.

#### 4.2.6 Faux positif

Les faux positifs sont généralement les cas qui ont eu un résultat de test TREC anormal et un immunophénotype normal par cytométrie de flux. Ce ne sont pas toutes les publications qui indiquent le nombre de faux positifs réellement observé, autant dans les revues systématiques que dans les 12 études primaires retenues. L'étude de Rechavi et ses collaborateurs [2017] définit les faux positifs comme les cas qui avaient un résultat de test TREC positif, mais qui sont négatifs à tous les tests de confirmation et à l'examen clinique.

Pour analyser la performance du test TREC pour le dépistage du SCID, toutes les conditions identifiées comme LLT non SCID et les faux positifs avérés ont été considérés ensemble comme des faux positifs, puisqu'un test performant devrait permettre de distinguer adéquatement et en temps opportun les nouveau-nés atteints d'un SCID (classique et atypique) de ceux qui n'en sont pas atteints. Cela ne minimise pas le besoin de suivi et de prise en charge de tous les cas de LLT non SCID. Dans quelques études, des cas positifs au dépistage n'ont pas eu de diagnostic final parce qu'ils sont décédés, ont été perdus de vue ou sont toujours en cours d'évaluation [Argudo-Ramírez *et al.*, 2021; Göngrich *et al.*, 2021; Hale *et al.*, 2021; Thomas *et al.*, 2019]. L'INESSS a exclu ces derniers cas du nombre de cas de dépistage néonatal positif (DN+) et du nombre de participants au dépistage à des fins de calculs de la performance, sauf pour le taux de *référence*.

#### 4.2.7 Faux négatif

L'étude du UK NSC [2017a] mentionne que le principal problème méthodologique des études incluses dans cette revue systématique était le manque de suivi à long terme de tous les bébés qui avaient participé au dépistage et avaient reçu un résultat normal. Cela signifie qu'il est difficile de savoir si des bébés atteints du SCID ont échappé au dépistage avec un résultat normal. Aucun faux négatif n'a été rapporté dans toutes les études prospectives et rétrospectives de cette revue.

Dans les 12 études primaires récentes retenues, la vérification des faux négatifs au test TREC semblait aussi variable, et 4 des 12 études ne traitaient aucunement de ce sujet [Argudo-Ramírez *et al.*, 2021; Bækvad-Hansen *et al.*, 2021; Blom *et al.*, 2021a; Gizewska *et al.*, 2020]. Dans 8 de ces études primaires récentes, sur plus de 6 millions de bébés qui avaient participé au dépistage, les auteurs rapportaient n'avoir eu connaissance d'aucun faux négatif.

### 4.3 Résultats

Les résultats de la performance, soit la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive, le taux de *référence* et le taux de détection, provenant ou calculés à partir des données disponibles de la revue systématique et des 12 études primaires retenues, sont présentés au [tableau 2](#) ci-dessous.

#### **4.3.1 Sensibilité et spécificité**

La validité du test repose sur sa sensibilité et sa spécificité qui reflètent sa capacité à différencier les personnes atteintes de celles non atteintes de la maladie.

Dans la revue systématique du UK NSC [2017a], la sensibilité estimée du test TREC était de 100 % dans les études où elle était rapportée, comme dans les études primaires plus récentes. La spécificité moyenne n'était pas rapportée dans la revue systématique et elle était estimée entre 99,923 % et 99,998 % dans les 12 études primaires subséquentes retenues. Les études de Baekvad-Hansen et ses collaborateurs [2021] et de Strand et ses collaborateurs [2020], qui avaient les meilleures spécificités, avaient dans leurs algorithmes des reprises de test avec des contrôles pour les résultats initiaux inférieurs aux valeurs seuils et des critères spécifiques pour les bébés prématurés.

#### **4.3.2 Valeur prédictive positive, faux positifs et cibles secondaires**

La valeur prédictive positive (VPP), les faux positifs et les cibles secondaires liées au test de dépistage brossent un portrait des bébés orientés vers une démarche diagnostique. La valeur prédictive positive correspond à la proportion des nouveau-nés référés vers une démarche diagnostique qui ont un SCID parmi tous ceux qui ont eu un résultat de dépistage positif.

Dans la revue systématique du UK NSC [2017a], la valeur prédictive positive de la plupart des études, qui avait été calculée et rapportée par van der Spek et ses collaborateurs [2015], variait entre 2 % et 15 %.

Dans les 12 études primaires retenues, la valeur prédictive positive s'échelonne de 0 % à 50 %. Cependant, en excluant l'étude de Baekvad-Hansen et ses collaborateurs [2021] qui n'a identifié aucun cas de SCID et l'étude de Strand et ses collaborateurs [2020], la seule à utiliser le test moléculaire en deuxième intention, les valeurs prédictives positives se situaient entre 2,13 % et 17,39 %, ce qui est comparable à l'intervalle rapporté dans la revue systématique du UK NSC [2017a]. La valeur prédictive positive du test est généralement faible et cela est dû en partie au fait que le SCID est une maladie rare, mais aussi parce que le test repère les enfants qui présentent d'autres déficiences en lymphocytes T [BazianLtd, 2012].

Le taux de faux positifs (tous les résultats positifs au dépistage qui ne sont pas des SCID) a varié de 0,003 % à 0,077 % dans les 12 études primaires retenues. Le taux le plus faible a été obtenu dans l'étude qui a utilisé le test moléculaire de deuxième intention [Strand *et al.*, 2020].

*Selon les experts, s'il n'y avait qu'un ou deux cas de SCID par année au Québec avec une valeur prédictive positive autour de 10 %, la situation demeurerait gérable, car les enfants non atteints de la maladie identifiés par le dépistage seraient probablement des personnes qui seraient de toute façon vues en clinique. Selon leur perspective clinique, les experts consultés trouvaient le test performant.*

### 4.3.3 Taux de référence et taux de détection

Le taux de *référence* et le taux de détection reflètent, outre la validité du test, la prévalence de la maladie dans les populations étudiées et les ressources à mobiliser pour accomplir les démarches diagnostiques et prendre en charge des bébés atteints du SCID.

La revue systématique du UK NSC [2017a] montrait clairement que le taux de *référence* variait avec la valeur seuil, et ce, dans différents pays, et que la définition du SCID variait selon les programmes. Les données disponibles dans les douze études primaires ont permis d'estimer que le taux de *référence* a varié entre 2 et 87 nouveau-nés sur 100 000 participants au dépistage. Le taux de détection dans ces programmes de dépistage a varié entre 1 : 22 160 et 1 : 140 593 pour les bébés atteints du SCID classique et atypique (*leaky* SCID et syndrome d'Omenn).

*Les experts ont mentionné que la plupart des bébés atteints d'autres maladies non SCID repérés par le test bénéficieront du test de dépistage néonatal du SCID, par exemple ceux atteints du syndrome de DiGeorge, parce qu'ils seront pris en charge. Certains de ces bébés auront aussi une greffe.*

**Tableau 2 Résultats du test de dépistage néonatal du SCID par PCR**

Étude (pays, région)	Nombre de participants	VP	Sensibilité % (IC95 %)	Spécificité % (IC95 %)	VPP % (IC95 %)	Taux de réf. (par 100 000)	Taux de détection
[UKNSC, 2017a] (Royaume-Uni) *	Plus de 3 millions	n.d.	100	n.d.	Entre 2 et 15	Entre 20 et 200	Entre 1 : 1580 et 1 : 58 000*
[Argudo-Ramírez <i>et al.</i> , 2021] (Espagne, Catalogne)	220 701 <sup>†</sup>	3	<i>n.d.</i>	99,982 (99,975–99,987)	6,98 (2,40–18,61)	20 <sup>†</sup>	1 : 74 187 <sup>†</sup>
[Bækvad-Hansen <i>et al.</i> , 2021] (Danemark)	53 221	0	<i>n.d.</i>	99,998 (99,989–100)	0 (0–4,62)	2	<i>n.d.</i> <sup>‡</sup>
[Blom <i>et al.</i> , 2021a] (Pays-Bas)	140 593	1	<i>n.d.</i>	99,967 (99,956–99,975)	2,13 (0,38–11,11)	33	1 : 140 593
[Göngrich <i>et al.</i> , 2021] (Suède)	115 212 <sup>§</sup>	3	100 (43,85–100)	99,944 (99,928–99,956)	4,41 (1,51–12,19)	59	1 : 38 404
[Hale <i>et al.</i> , 2021] (É-U, Massachussets)	720 038 <sup>  </sup>	9	100 (70,1–100)	99,975 (99,971–99,978)	4,74 (2,51–8,76)	33	1 : 79 993
[Thorsen <i>et al.</i> , 2021] (É-U, Wisconsin);	607 543	8	100 (67,6–100)	99,990 (99,987–99,992)	11,77 (6,08–21,54)	11	1 : 75 943
[Gizewska <i>et al.</i> , 2020] (Allemagne)	44 287	1	<i>n.d.</i>	99,989 (99,974–99,995)	16,67 (3,01–56,35)	14	1 : 44 281
[Strand <i>et al.</i> , 2020] (Norvège)	88 000	3	100 (43,9–100)	99,997 (99,990–100)	50,0 (18,76–81,24)	7	1 : 29 333
[Amatuni <i>et al.</i> , 2019] (É-U, Californie)	3 252 156	50	100 (92,9–100)	99,984 (99,983–99,986)	8,90 (6,81–11,54)	17	1 : 65 043
[Thomas <i>et al.</i> , 2019] (France)	190 517 <sup>**</sup>	6 <sup>††</sup>	100 (60,97–100)	99,923 (99,909–99,934)	3,92 (1,81–8,29)	87	1 : 31 742
[Chien <i>et al.</i> , 2017] (Taiwan)	920 398	7	100 (64,6–100)	99,982 (99,979–99,984)	4,00 (1,95–8,03)	19	1 : 131 485

Étude (pays, région)	Nombre de participants	VP	Sensibilité % (IC95 %)	Spécificité % (IC95 %)	VPP % (IC95 %)	Taux de réf. (par 100 000)	Taux de détection
[Rechavi <i>et al.</i> , 2017] (Israël)	177 277	8	100 (67,6–100)	99,979 (99,971–99,984)	17,39 (9,1–30,7)	26	1 :22 160

Nombres en italique : nombres calculés par l'INESSS à partir de l'information disponible dans les études primaires.

- \* La première valeur de l'intervalle est pour la nation Navajo, connue pour avoir des variants fondateurs d'après l'étude de Kwan et ses collaborateurs [2015].
- † Dans l'étude d'Argudo-Ramirez et ses collaborateurs [2021], l'analyse portait sur 220 706 bébés. L'INESSS a exclu 5 bébés supplémentaires qui avaient eu un DN+ (43 vs 48), car ils étaient en cours d'examen sans dx formel et le nombre total de bébés a été ramené à 220 701 à des fins de calcul. Le taux de détection et le taux de *référence* proviennent des auteurs de l'étude qui mentionnent que le taux de détection a été calculé avec tous les nouveau-nés de la Catalogne entre le 1 janvier 2017 et le 30 juin 2020.
- ‡ Dans l'étude de Baekvad-Hansen et ses collaborateurs [2021], les auteurs mentionnent qu'ils n'ont pas suffisamment de données pour avoir une estimation valide du taux de détection.
- § Dans l'étude de Göngrich et ses collaborateurs [2021], 570 enfants qui avaient entre 28 jours et 2 ans au moment du test et 4 nouveau-nés perdus de vue au suivi ont été exclus du nombre total de participants rapporté de 1 15 786 ainsi que de tous les calculs de performance.
- || Dans l'étude d'Hale et ses collaborateurs [2021], 720 038 bébés ont été soumis au dépistage par test TREC mais, puisque 111 bébés ont été exclus, car ils sont décédés (104) ou ont été perdus au suivi (7) avant d'obtenir un dx, le total des participants admissibles pour calculer le taux de détection est de 719 927.
- \*\* L'étude de Thomas et ses collaborateurs [2019] portait sur 190 517 participants au dépistage néonatal, mais 53 échantillons ont été exclus du test TREC à cause d'un décès ou du refus des parents et 12 résultats de test TREC ont été exclus à cause du décès des participants avant la confirmation du dx. Le total des participants admissibles pour calculer le taux de détection est de 190 452.
- †† Dans l'étude de Thomas et ses collaborateurs [2019], il n'y a pas d'information sur les cas de *leaky* SCID outre le fait qu'ils font partie de 62 cas de LLT. À des fins de comparaison avec les autres études, l'INESSS a inclus ces 3 cas avec les VP bien que les auteurs ne semblent pas les considérer comme des SCID.

Sigles et abréviations : É-U : États-Unis; FP : faux positif; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; LLT : lymphopénie à lymphocytes T ; n.d. : non disponible; réf. : référence; VP : vrai positif; VPP : valeur prédictive positive.

### Points saillants

Le test de dépistage TREC, réalisé par PCR, permettrait d'améliorer la détection du SCID avant que le bébé ne contracte une infection.

La sensibilité du test TREC serait de 100 % et les résultats faux négatifs de ce test ne sembleraient pas constituer un enjeu.

En raison de la grande hétérogénéité des algorithmes de dépistage (cibles primaires, secondaires et valeur seuil) des différents programmes, la spécificité et le taux de *référence* sont plutôt variables et la valeur prédictive positive est généralement faible.

Le test TREC pourrait repérer des conditions sérieuses non SCID. Cet avantage potentiel est difficile à estimer et ne fait pas l'objet de la présente évaluation.

## 5 EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL

Du point de vue des organismes en évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (ETMIS), l'évaluation de l'efficacité d'un dépistage néonatal consiste à comparer les résultats cliniques à court, à moyen et à long terme d'une population de nouveau-nés soumis au dépistage à une population non soumise à ce dépistage. L'objectif du dépistage universel des nouveau-nés avec le test TREC par PCR est de répondre au besoin non comblé de diagnostic précoce des nourrissons atteints du déficit immunitaire combiné sévère (SCID) non détecté par l'examen clinique, puisqu'il est généralement asymptomatique. Aucune étude spécifique à l'évaluation de l'efficacité du test de dépistage du SCID selon les critères d'ETMIS n'a été repérée dans la littérature.

Comme le but de cette section est de savoir si le test de dépistage néonatal sanguin présente une valeur ajoutée comparativement à l'absence de dépistage du SCID, nous avons tenté de repérer des études qui, sans répondre à tous les critères théoriques, pouvaient permettre de constater s'il existe une valeur ajoutée au dépistage néonatal de ce déficit immunitaire.

### 5.1 Études comparatives

La revue de la littérature a permis de repérer deux études populationnelles rapportant la performance et la faisabilité du dépistage du SCID en comparaison avec les données sur ce déficit immunitaire dans une population non soumise au dépistage [Thomas *et al.*, 2019; Chien *et al.*, 2015]. L'évaluation de la qualité de ces études a été réalisée à l'aide de l'outil *Critical Appraisal Skills Programme* ©<sup>18</sup> (CASP) pour les cohortes et elle est présentée à l'[annexe G](#). Les principales caractéristiques de ces études apparaissent au [tableau 3](#).

---

<sup>18</sup> L'outil *Critical Appraisal Skills Programme*© (CASP) pour les études de cohortes a été traduit de l'anglais au français par l'INESSS et il est utilisé en vertu de la licence *Attribution* ([www.casp-uk.net](http://www.casp-uk.net)).

**Tableau 3 Principales caractéristiques des études comparatives populationnelles**

Étude (pays)	Type d'étude Période (total des cas)	Résultat clinique	Modèle, ajustements et statistiques	Mode de repérage		
				Plus précoce		Plus tardif
				DN	Histoire familiale	Clinique
				n <sup>bre</sup> cas	n <sup>bre</sup> cas	n <sup>bre</sup> cas
[Chien <i>et al.</i> , 2015] Taiwan	Cohorte populationnelle prospective unicentrique 2010-2011 (4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalité/ Survie</li> </ul>	Aucune statistique	2	---	2
[Thomas <i>et al.</i> , 2019] (France)	Cohorte populationnelle prospective multicentrique 2014-2017 (30)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infection</li> <li>Mortalité/ Survie</li> </ul>	Aucune statistique	2*	3	25 <sup>†</sup>

\* Sur les trois cas repérés par le dépistage néonatal, un a été exclu de l'évaluation de l'efficacité, car il ne répondait pas aux critères d'un dépistage néonatal normalement réalisé chez des enfants asymptomatiques. Ce bébé avait une histoire familiale de SCID, et une transplantation intra-utérine avait été réalisée durant la grossesse à 26 semaines de gestation. L'analyse du TREC sur l'échantillon sanguin prélevé pour le DN à la naissance montrait de faibles niveaux de TREC, et l'analyse approfondie des lymphocytes T montrait une reconstitution progressive.

† Seuls 3 cas sur les 28 du groupe sans dépistage avaient une histoire familiale et ont eu un diagnostic prénatal qui a enclenché le protocole de soins sans attendre l'apparition de symptômes; ces cas sont ici considérés comme repérés par l'histoire familiale.

Sigles et abréviations : DN : dépistage néonatal; dx : diagnostic; n<sup>bre</sup> : nombre; n.d. : non déterminé; SCID : déficit immunitaire combiné sévère; TREC : cercles d'excision des récepteurs des lymphocytes T

### 5.1.1 Description et résultats des études retenues

L'étude prospective de Chien et ses collaborateurs [2015] conduite à Taiwan a comparé la fréquence des cas de SCID chez 106 391 bébés soumis au dépistage par le test TREC à la fréquence des cas chez environ 200 000 bébés non soumis à ce dépistage. La prévalence du SCID dans la population soumise au dépistage était de 1 cas sur 53 196 bébés et d'environ 1 cas sur 100 000 naissances dans la population identifiée cliniquement. Les deux bébés reconnus par le dépistage néonatal ont eu une transplantation non apparentée de cellules souches de sang de cordon ombilical à 2,8 mois et 5,3 mois, bien que le défaut génétique de l'un d'eux n'ait pu être déterminé. Les deux bébés identifiés cliniquement sont décédés, l'un à 4 mois à la suite d'une infection et l'autre à 3 mois sans que le défaut génétique ait été observé. L'évaluation rétrospective à partir du sang séché avec le test TREC indiquait dans les deux cas que ces bébés auraient été identifiés plus précocement si le dépistage néonatal avait été réalisé au moment de leur naissance. Aucune donnée de suivi à plus long terme n'est présentée dans l'étude.

L'étude prospective de Thomas et ses collaborateurs [2019] est une étude comparative des résultats de 190 517 bébés soumis au dépistage néonatal du SCID par le test TREC entre 2014 et 2017 dans 48 maternités à travers la France et des résultats d'un groupe témoin de 1,4 million de bébés qui n'avaient pas eu accès au dépistage, nés dans

différentes régions de France durant la même période, en excluant les 48 maternités. Le dépistage néonatal du SCID par le test TREC en France avait repéré trois bébés atteints du SCID classique, dont un a été exclu car il avait été traité en cours de grossesse<sup>19</sup> à la suite de tests prénataux liés à une histoire familiale de ce déficit immunitaire. Le gène en cause n'avait pu être identifié pour un des deux autres bébés repérés par dépistage néonatal, et ce bébé, qui avait une infection systémique depuis la naissance, était décédé à l'âge de 6 mois après deux transplantations infructueuses. Le groupe témoin comptait 28 bébés qui avaient reçu un diagnostic de SCID, dont 3 repérés par une histoire familiale avant qu'ils ne deviennent symptomatiques. Les données sur ces 3 bébés sont donc présentées séparément de celles du groupe clinique correspondant aux cas reconnus par une infection ou d'autres signes cliniques, qui compte 25 bébés aux fins de cette évaluation.

En tout, 20 enfants du groupe témoin sur 28 ont subi une transplantation et ont survécu. Parmi les huit qui n'ont pas reçu de transplantation, trois bébés ont reçu une thérapie de remplacement enzymatique pour le SCID-ADA et cinq sont décédés avant d'avoir pu subir une transplantation, tous d'une infection. L'évaluation rétrospective à partir du sang séché pour 21 des 28 cas du groupe témoin indiquait un résultat positif au test TREC pour tous ces bébés, qui auraient donc été identifiés précocement si le dépistage néonatal avait été réalisé au moment de leur naissance. Le taux de survie à 18 mois de vie était de 50 % pour le groupe soumis au dépistage, de 80 % pour le groupe non soumis au dépistage et de 100 % pour le groupe repéré par histoire familiale. Un taux d'infection supérieur avait été noté pour les deux bébés repérés par le dépistage néonatal en comparaison avec le groupe de bébés repérés cliniquement. Le très faible nombre de cas dans ces deux groupes, associé à un cas extrêmement rare d'infection systémique à la naissance dans le groupe soumis au dépistage, ne permet pas de tirer une conclusion pour ce qui est de l'efficacité du dépistage néonatal pour réduire les infections.

### 5.1.2 Limites des études retenues

Les deux études populationnelles prospectives de Chien et ses collaborateurs [2015] et de Thomas et ses collaborateurs [2019] comparaient la fréquence des cas de SCID obtenue dans une population donnée à celle d'un groupe de bébés non soumis au dépistage. L'absence de répartition aléatoire (*randomisation*) suggère un biais de confusion potentiel lié à la prise en charge et au traitement possiblement différent entre les deux groupes dans les deux études où le dépistage était réalisé dans des hôpitaux universitaires ou comptant un minimum de naissances annuellement alors que la comparabilité du groupe non soumis au dépistage n'était pas documentée. De plus, un biais de sélection potentiel est lié à la demande de consentement pour le prélèvement sanguin du test du SCID pour le groupe soumis au dépistage dans ces deux études pilotes populationnelles, ce qui peut être un frein à la participation [Ewer *et al.*, 2012]. Les données obtenues permettent d'analyser la faisabilité du dépistage, mais ne nous

---

<sup>19</sup> Une greffe *in utero* a été réalisée à 26 semaines de gestation d'un donneur intrafamilial HLA compatible.

renseignent pas sur son efficacité à cause de différentes limites, notamment le très petit nombre de cas observés et la durée de suivi limitée.

Thomas et ses collaborateurs [2019] mentionnent qu'une estimation plus précise de la mortalité aurait nécessité le dépistage chez un groupe plus important, donc une plus longue période d'investigation qui aurait nécessité plus de fonds publics. Par ailleurs, un suivi plus long que les 18 mois prévus selon le devis de l'étude aurait permis une meilleure évaluation de la survie à long terme, car certaines transplantations ont été faites près ou au-delà de ce délai dans le groupe témoin sans dépistage.

## 5.2 Études qui apportent des preuves indirectes de l'efficacité du dépistage du SCID

### 5.2.1 Rapports d'ETMIS

À défaut d'études comparatives prouvant l'efficacité du dépistage néonatal du SCID, les rapports de l'Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children (ACHDNC) de 2009 et du UK NSC de 2012 et 2017 ont rapporté plusieurs preuves indirectes liées aux résultats après un traitement par greffe précoce ou tardif et sur la survie après la greffe de personnes atteintes du SCID [UKNSC, 2017a; BazianLtd, 2012; ACHDNC, 2009a].

Une description des 22 études retenues dans le rapport le plus récent du UK NSC de 2017 avec les preuves de l'efficacité du traitement précoce, qui inclut la plupart des études des rapports d'ETMIS antérieurs, est présentée à l'annexe G ([tableau G2](#)). Ces études satisfaisaient aux critères du UK NSC d'avoir une intervention efficace pour les bébés identifiés par le dépistage, avec preuve que l'intervention à une phase présymptomatique conduit à de meilleurs résultats pour les nouveau-nés qui ont participé au dépistage par rapport aux soins habituels [UKNSC, 2017a]. La qualité des articles avait été évaluée avec l'outil CASP. Les principales limites soulevées étaient, notamment, que la plupart des études étaient rétrospectives, basées sur les données d'un seul centre, et plusieurs facteurs de confusion étaient présents comme le type de donneur, le conditionnement, la présence d'une infection et la durée variable du suivi.

En conclusion, selon le UK NSC [2017a], il a été démontré qu'une greffe précoce améliore la survie et d'autres résultats à long terme; la quantité de preuves augmente régulièrement et elle est cohérente. Ces résultats soutiennent la nécessité de diagnostiquer le SCID à un âge aussi précoce que possible, et avant que les bébés ne deviennent symptomatiques et développent des infections.

### 5.2.2 Études primaires

La recherche dans la littérature postérieure au rapport du UK NSC [2017a] a permis de repérer quatre autres études de type *case-fatality* qui apportent des preuves indirectes de l'efficacité du dépistage néonatal du SCID.

À défaut d'information quantitative sur la présence de divers biais liés au devis des études, l'évaluation de la qualité n'a pas été effectuée, mais une description qualitative est présentée, puisque ces études constituent une preuve indirecte de l'efficacité du dépistage néonatal. Elles s'appuient principalement sur le moment du diagnostic.

L'étude de Dvorak et ses collaborateurs [2017] est une analyse rétrospective d'une cohorte de 83 personnes atteintes du SCID classique (71) ou atypique (12 *leaky* et syndromes d'Omenn), qui ont subi une transplantation allogénique de cellules hématopoïétiques entre 1990 et 2016 dans un centre hospitalier aux États-Unis<sup>20</sup>. Les auteurs ont analysé les facteurs associés à un impact neurologique sévère<sup>21</sup> à long terme, la survie globale à cinq ans et la survie sans événement neurologique durant cinq ans pour des personnes repérées par dépistage, par histoire familiale ou cliniquement. Le taux de survie globale était significativement plus faible pour les personnes du groupe clinique cinq ans post-transplantation. La prévalence cumulative de séquelles neurologiques graves était significativement plus élevée dans le groupe clinique en comparaison avec les deux autres groupes, et la survie sans événement neurologique était significativement plus faible à cinq ans dans le groupe clinique en comparaison avec les deux autres groupes. Les facteurs prédictifs les plus importants de survie sans événement neurologique étaient une transplantation avant 3,5 mois (90 % vs 50 %,  $p < 0,001$ ), l'absence d'infection prétransplantation (97 % vs 49 %,  $p < 0,001$ ) et la méthode de diagnostic.

L'analyse multivariée a démontré que seule l'infection prétransplantation était significativement associée à une mauvaise survie sans événement neurologique (rapport de risque, 8,23 ; IC95 %, 2,84-27,26,  $p < 0,001$ ). Cependant, il y avait une corrélation entre la méthode de repérage et le statut infectieux prétransplantation ( $k = 0,9$ ; IC95 %, 0,85 à 0,95;  $p < 0,001$ ). L'analyse du sous-groupe de personnes qui avaient eu une transplantation à partir de 2005 montre que l'amélioration temporelle des soins et des techniques de transplantation n'explique pas à elle seule les meilleurs résultats de survie observés dans les groupes repérés par dépistage néonatal et par histoire familiale. L'âge médian à la transplantation était de 22 jours (intervalle : 13-38 jours) pour les bébés repérés par leur histoire familiale, de 61 jours (intervalle : 32-217 jours) pour les bébés dont le diagnostic a été établi à la suite du dépistage néonatal et de 238 jours (intervalle : 53-1826 jours;  $p < 0,001$ ) pour les bébés repérés cliniquement.

L'étude de Heimall et ses collaborateurs [2017a] est une analyse rétrospective des données sur les 100 premiers patients atteints de SCID (classique et atypique) soumis à une transplantation entre 2010-2014 et recrutés dans le protocole clinique 6901 du PIDTC sur l'histoire naturelle du SCID. Les auteurs ont analysé les données de ces personnes des États-Unis et du Canada selon deux modes de repérage, soit : 59 cas repérés par histoire familiale/dépistage néonatal combiné (identification précoce), dont 41 classiques et 18 atypiques (*leaky*) et 39 cas identifiés par une infection ou d'autres signes cliniques (identification plus tardive), dont 25 classiques et 14 atypiques (*leaky*).

---

<sup>20</sup> Université de Californie à San Francisco (UCFS).

<sup>21</sup> Défini comme la présence de  $\geq 1$  : paralysie cérébrale/hémiplégie, cécité, retard sévère de développement selon les critères du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* ou un trouble épileptique chronique.

Deux bébés atteints d'une dysgénésie réticulaire et qui n'avaient pas survécu à la transplantation avaient été exclus de la cohorte initiale de 100 personnes. Les résultats ne montrent pas de différence sur le plan de la survie globale à 2 ans selon le mode de repérage, ni à 0-6 mois post-transplantation ni entre 6 et 30 mois post-transplantation. Cette étude montre des taux d'infection significativement supérieurs dans le groupe clinique comparativement au groupe combinant les patients soumis au dépistage et les cas d'histoire familiale, mais cette différence n'est significative qu'en période prétransplantation. L'âge médian au moment de la transplantation était de 78 jours (intervalle : 16-251 jours) pour les bébés identifiés par dépistage néonatal ou l'histoire familiale et de 239 jours (intervalle : 57-5137 jours) pour les bébés dont le diagnostic avait été établi à l'apparition de signes cliniques ( $p = 0,001$ ).

L'étude de Haddad et ses collaborateurs [2018] présente une analyse rétrospective des données de 662 personnes atteintes du SCID qui ont reçu une greffe entre 1982 et 2012 dans 33 établissements nord-américains. La survie globale était plus élevée après la greffe de donneurs appariés (frères ou sœurs) et pouvait aller jusqu'à 95 % à 10 ans. Parmi les receveurs de greffe non appariés, l'analyse multivariée a montré que le génotype du SCID a fortement influé sur la survie et la reconstitution immunitaire. Le statut sans infection et un plus jeune âge à la greffe étaient associés à une amélioration de la survie alors que l'infection compromettait significativement la survie des bébés qui avaient subi une greffe à un âge  $\geq 3,5$  mois, mais pas de ceux qui avaient subi une greffe à un âge  $< 3,5$  mois. De plus, parmi les bébés qui présentaient une infection active au moment de la greffe, la survie était significativement meilleure chez ceux qui avaient subi une greffe à  $< 3,5$  mois que chez ceux qui avaient subi une greffe à un âge plus avancé.

L'étude de Burns et ses collaborateurs [2021] est une analyse rétrospective d'une cohorte nationale des personnes qui avaient reçu un diagnostic de SCID en Irlande entre 2004-2018, qui a examiné la présentation clinique, le traitement et les résultats cliniques. Sur les 26 bébés identifiés, 8 avaient reçu un diagnostic à la naissance en raison d'une histoire familiale et 18 avaient reçu un diagnostic à la suite de symptômes cliniques. Des résultats se sont avérés significativement différents en faveur du groupe avec une histoire familiale : plus de bébés de ce groupe ont reçu un traitement avant l'âge de 3,5 mois (87,5 % vs 28 %), leur âge médian au traitement était plus jeune (54 vs 184 jours), ils avaient moins d'infections au moment du traitement (0 % vs 83 %), ils ont moins souvent été admis aux soins intensifs néonataux avant et durant leur traitement ( $p < 0,01$ ) et leur survie sans événement clinique était supérieure selon une analyse de Kaplan-Meier (test de *log-rank*  $p = 0,02$ ). Cependant, aucune différence significative n'a pu être observée concernant la survie lors de la greffe et la postgreffe – respectivement 100 % vs 89 % et 100 % vs 83 %, par une histoire familiale vs présentation clinique.

*Selon les experts consultés, les preuves indirectes montrant un meilleur pronostic avec une greffe précoce pour les cas de SCID sont des preuves de l'efficacité du dépistage, et tous les experts ont jugé que ce dépistage était efficace.*

### 5.2.2.1 Limites des études primaires qui apportent des preuves indirectes

Les quatre études de cohortes rétrospectives de type *case-fatality* ont porté seulement sur des bébés qui avaient subi une greffe. Elles présentent un potentiel de biais considérable pour une analyse de l'efficacité qui inclut des biais de sélection liés au temps de devancement (*lead time*), des biais de sélection liés à l'exclusion de bébés décédés avant le traitement et un biais de confusion potentiel lié à l'absence de répartition aléatoire (*randomisation*).

Dans l'étude de Haddad et ses collaborateurs [2018], les personnes atteintes du SCID-ADA qui avaient reçu une thérapie de remplacement enzymatique comme traitement initial avaient été exclues alors que ce traitement est couramment administré pour ce type de déficit immunitaire. Ces exclusions représentaient 7 % des personnes initialement admissibles.

Les trois autres études comparaient le pronostic de bébés atteints de SCID identifiés par une histoire familiale à celui d'autres bébés identifiés par d'autres modes de repérage, soit par des infections ou autres signes cliniques ou par dépistage néonatal [Burns *et al.*, 2021; Dvorak *et al.*, 2017; Heimall *et al.*, 2017a]. Cela permet de simuler des études sur l'efficacité du dépistage, car les bébés repérés sur la base de leur histoire familiale sont généralement identifiés plus tôt que les autres bébés. Cependant, ces trois études présentent des limites méthodologiques liées au faible nombre de cas, et deux d'entre elles ont des biais de confusion possibles liés à la prise en charge pré et post-transplantation et au traitement potentiellement différent entre les groupes [Dvorak *et al.*, 2017; Heimall *et al.*, 2017a].

Enfin, les résultats de l'étude de Burns et ses collaborateurs [2021] doivent être interprétés avec précaution, puisque 50 % des bébés avaient reçu un diagnostic de SCID-ADA, ce qui est largement supérieur à la littérature nord-américaine où cette fréquence est plutôt estimée à 12 %. Enfin plusieurs de ces cas venaient de l'ethnie des voyageurs irlandais<sup>22</sup>.

---

<sup>22</sup> Ethnie minoritaire d'Irlande, nomade et socialement distincte avec plusieurs unions consanguines au fil du temps, ce qui a mené à une génétique distincte du reste de la population irlandaise. De petites communautés de voyageurs irlandais sont aussi présentes au Royaume-Uni et aux États-Unis.

### **Points saillants**

Aucune étude avec un devis spécifique à l'évaluation de l'efficacité du test de dépistage du SCID n'a été repérée dans la littérature.

Deux études populationnelles qui présentaient le meilleur devis comportaient des limites importantes ainsi qu'une très grande imprécision et elles ne permettent pas de conclure à propos de l'efficacité du dépistage néonatal du SCID pour réduire la mortalité.

Plusieurs études apportent des éléments de preuve indirecte de l'efficacité du dépistage, soit l'efficacité d'une identification précoce pour améliorer la survie, mais ces études comportent aussi d'importantes limites.

Pour ce qui est de l'efficacité du traitement, plusieurs études font état d'une meilleure survie des bébés atteints de SCID lorsque la greffe est réalisée avant l'âge de 3,5 mois par rapport aux enfants chez qui la greffe est faite à un âge plus avancé. La survie peut être très bonne même avec un donneur autre qu'apparenté compatible chez les bébés identifiés avant la survenue d'infections.

## 6 INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE

Le but du dépistage du déficit immunitaire combiné sévère (SCID) est de traiter rapidement tous les bébés atteints d'une maladie non détectée précédemment, tout en évitant de causer du tort à ceux qui n'ont pas besoin de traitement [Puck, 2018].

L'utilisation du test TREC pour un dépistage populationnel servant à repérer des nouveau-nés asymptomatiques qui ont une production insuffisante de cellules T a démontré que cette technique pourrait identifier des nouveau-nés atteints de conditions immunologiques autres que le SCID.

Les balises actuelles du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire (PQDNSU) permettent de limiter l'effet du dépistage à certains égards afin d'en maximiser les avantages et de réduire les risques. Ces balises concernent notamment les stratégies de communication pour l'obtention d'un consentement éclairé des parents ainsi que la conservation et l'accès aux données personnelles et aux échantillons de même que les résultats non ciblés par le Programme [MSSS, 2018].

Aussi, les implications du dépistage du SCID seront différentes selon les acteurs (nouveau-nés, famille et population). La revue systématique de Lipstein et ses collaborateurs [2010] n'avait repéré aucune étude montrant des effets négatifs associés au dépistage néonatal du SCID. Selon la revue systématique de Mauracher et ses collaborateurs [2017], les données actuelles sur les nouveau-nés qui avaient de faibles résultats au test TREC impliquent la nécessité d'un algorithme de travail afin de s'assurer que tous les bébés seront correctement diagnostiqués et recevront les soins médicaux requis en évitant le surtraitement. Ces auteurs suggèrent fortement de tenir compte au moins de 25 déficits immunitaires primaires, de 12 syndromes bien définis et des lymphopénies à lymphocytes T secondaires chez les nouveau-nés atteints d'une lymphopénie confirmée.

Un état des connaissances sur les enjeux éthiques et la perspective des patients, parents, proches aidants et des citoyens face au dépistage des erreurs innées du métabolisme a été publié en 2020 par l'INESSS<sup>23</sup>. Les maladies liées aux erreurs innées du métabolisme sont des maladies rares, tout comme le SCID, et les conséquences des résultats faux positifs ou faux négatifs y sont abordées.

Comme pour toutes les autres maladies génétiques, un diagnostic de SCID chez un de leurs enfants conduit les parents à prendre conscience du risque d'anomalie génétique auquel ils sont exposés. Le fait que le dépistage néonatal de ce déficit immunitaire favorise le diagnostic d'anomalies génétiques chez d'autres membres de la famille et permette ainsi leur prise en charge médicale avec la possibilité de revoir leur projet reproductif peut être considéré comme un avantage du dépistage.

Aucune étude comparative n'a été repérée relativement à l'innocuité du dépistage néonatal du SCID, que ce soit sur le plan des risques physiques ou celui des risques

---

<sup>23</sup> [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS\\_DepistageNeonatal\\_Ethique.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_DepistageNeonatal_Ethique.pdf)

psychosociaux. Quelques préoccupations ou enjeux relatifs à l'innocuité découlant de l'utilisation du dépistage néonatal du SCID ont toutefois été repérés dans la littérature.

## 6.1 Risques psychosociaux

Selon l'expérience américaine avec le SCID, jusqu'à 70 % des mères et des pères de nourrissons atteints de ce déficit immunitaire souffriraient d'un trouble de stress aigu ou d'une dépression, et les symptômes pourraient persister au-delà de la première année après le traitement définitif [Dorsey et Puck, 2019]. La combinaison au cours du premier mois de vie de la période post-partum et de l'hospitalisation du nourrisson pour le traitement du SCID entraîne une situation de vulnérabilité aggravée avec le potentiel de déstabiliser le fonctionnement de la famille et réduit la capacité des parents à fournir des soins pendant et après la greffe [Dorsey *et al.*, 2017]. Le diagnostic du SCID à la suite du dépistage néonatal est établi environ deux semaines après la naissance, ce qui coïncide avec la période propice à l'apparition d'une dépression post-partum. Selon Dorsey et ses collaborateurs [2017], la nécessité d'une interaction de la famille avec des travailleurs sociaux pendant l'hospitalisation et après le congé a été démontrée, puisqu'une majorité de parents d'un enfant atteint du SCID souffriraient de dépression post-partum et de choc post-traumatique. Dans tous les cas où le test TREC serait anormal, mais sans signe clinique, une investigation diagnostique serait nécessaire. La suspicion de maladie accompagnée de nombreux tests est très anxiogène pour les parents.

### 6.1.1 Faux positifs

Tous les cas de tests positifs (anormaux) nécessitent des examens complémentaires pour distinguer les résultats faux positifs des vrais positifs. Les personnes qui obtiennent ultimement des faux positifs sont donc soumises à des examens inutiles et à leurs possibles complications [OMS, 2020]. Plusieurs stratégies permettent de réduire les résultats faux positifs pour le dépistage du SCID, dont la réduction des valeurs seuils, la combinaison du test TREC avec le test KREC ou l'utilisation d'un test moléculaire de deuxième intention [Gizewska *et al.*, 2020; Strand *et al.*, 2020; Zetterström *et al.*, 2017].

*Selon les experts, les tests imposés aux bébés qui présentent un résultat faux positif au dépistage ne sont pas très invasifs, car il s'agit majoritairement de prélèvements sanguins.*

### 6.1.2 Conditions non SCID et autres découvertes fortuites

L'ajout du SCID au PQDNS entrainerait potentiellement des risques liés à l'identification de nouveau-nés atteints de déficit immunitaire primaire qui ne sont pas des cas de SCID et dont le traitement n'est pas nécessairement bien défini ou disponible dans de rares cas. Selon les résultats de 11 programmes de dépistage américains, les LLT non SCID auraient une fréquence 3 à 4 fois supérieure à celle du SCID [Kwan *et al.*, 2014]. Il existe une classification reconnue des déficits immunitaires primaires qui permet de classer les nouveau-nés qui présentent une LLT non SCID, mais aucune approche standardisée ne fait consensus à propos de leur traitement [Buchbinder *et al.*, 2021; van der Burg,

2021; Patrawala et Kobrynski, 2019]. Le surdiagnostic semble la plupart du temps évité, car tous les cas de bébés chez qui la LLT est reconnue doivent être suivis jusqu'au rétablissement de l'immunité, qu'il s'agisse de LLT syndromique, secondaire ou idiopathique [Puck, 2018]. La sévérité des conditions non SCID et l'ampleur de la prise en charge requise ne font pas l'objet du présent avis.

Certains pays acceptent de divulguer tous les cas positifs suivant le dépistage qui ne sont pas des cas de SCID alors que d'autres sont plus conservateurs concernant la divulgation de la découverte fortuite de maladies incurables. L'ataxie télangiectasie, un trouble sévère de la réparation de l'ADN qui conduit à un large éventail de symptômes, y compris la neurodégénérescence et une immunodéficience variable, est un exemple de découverte fortuite incurable parfois repérée par le test TREC [Blom *et al.*, 2019]. Le fait de divulguer un résultat de dépistage positif alors que le nouveau-né est encore asymptomatique peut affecter les familles et troubler leur sentiment de paix avec leur enfant, provoquer de l'anxiété chez les parents et affecter le lien affectif entre les parents et l'enfant [Taylor-Phillips *et al.*, 2014]. La notion de rétention d'information fait partie du document distinct de l'INESSS, cité précédemment, sur l'éthique et les maladies rares.

## 6.2 Faux négatifs

Inévitablement, un résultat de dépistage négatif ne peut absolument pas exclure tous cas de SCID, mais aucun cas de la forme classique de ce déficit immunitaire manqué par le test TREC n'aurait été rapporté jusqu'ici dans la littérature [van der Spek *et al.*, 2015; Kwan *et al.*, 2014; Lipstein *et al.*, 2010]. De nouveaux gènes liés à des troubles congénitaux en lymphocytes T sont constamment signalés et inclus dans la mise à jour de la liste de l'IUIS. Cela signifie que de nouvelles maladies, jusqu'ici inconnues, pourraient encore être identifiées [Strand *et al.*, 2020]. Par ailleurs, Mauracher et ses collaborateurs [2017] soulignaient dans leur revue qu'un résultat normal du test TREC néonatal n'exclut pas la présence de déficits immunitaires combinés d'apparition tardive et de défauts fonctionnels des lymphocytes T. D'ailleurs, van der Spek et ses collaborateurs [2015] précisait que la forme tardive du SCID-ADA ne pouvait pas toujours être détectée par le test TREC, comme plusieurs autres lymphopénies à lymphocytes T d'apparition tardive. Ces maladies ne sont généralement pas la cible primaire du test TREC, car elles ne mettent pas la vie en danger dans l'immédiat, mais les identifier en bas âge permet de prévenir les complications et l'odyssée diagnostique menant à des retards de prise en charge et à de la mortalité, le cas échéant [King *et al.*, 2021].

*Selon les experts consultés, il est extrêmement difficile de mettre en place des mécanismes pour repérer les faux négatifs, particulièrement lors d'un décès néonatal précoce.*

### **Points saillants**

Aucune étude comparative n'a été repérée relativement à l'innocuité du dépistage néonatal du SCID.

Des risques psychosociaux liés au diagnostic du SCID et à la détection de faux positifs, de conditions non SCID et autres découvertes fortuites sont possibles avec le dépistage néonatal du SCID.

La divulgation de découvertes fortuites incurables parfois repérées par le test TREC, comme l'ataxie télangiectasie, peut causer des préjudices si elle n'est pas bien encadrée.

L'identification de la lymphopénie à lymphocytes T non SCID pour laquelle l'évaluation et le traitement ne sont pas standardisés doit être prévue.

## 7 PERSPECTIVE DES PARENTS ET D'UNE ASSOCIATION DE PATIENTS, PARENTS ET PROCHES AIDANTS

### 7.1 Revue de la littérature

Dans une étude récente des Pays-Bas, les parents de 23 nouveau-nés dont le résultat du test de dépistage du déficit immunitaire combiné sévère (SCID) était anormal ont été approchés pour une entrevue, et 74 % (17/23) ont accepté de participer [Blom *et al.*, 2021a]. Les parents de huit nouveau-nés se souvenaient (47 %, 8/17) d'avoir reçu de l'information sur le dépistage néonatal du SCID avant la prise de sang au talon du nouveau-né, et ils ont sciemment participé à l'étude pilote sur le dépistage de ce déficit immunitaire. Neuf parents ne se souvenaient pas (53 %) avoir reçu de l'information, et un parent s'est même demandé s'il aurait participé si on lui en avait parlé de façon formelle [Blom *et al.*, 2021a]. La majorité des parents (88 %, 15/17) était très satisfaite de la disponibilité rapide du diagnostic et des soins de suivi prodigués par l'immunologue pédiatrique. Tous les parents ont déclaré avoir vécu de l'anxiété et une insécurité émotionnelle importantes jusqu'à la visite à l'hôpital. Cependant, leur confiance envers le programme de dépistage néonatal n'avait pas été modifiée par cette expérience. L'évaluation de la perception parentale de la vulnérabilité de leur nouveau-né après le diagnostic définitif donnait un score moyen de 31,0 pour les bébés atteints du SCID (n = 3), de 30,7 pour une LLT idiopathique (n = 4), de 28,3 pour une LLT secondaire (n = 3), de 25,7 pour un faux positif (n = 3) par rapport à 23,1 pour des bébés témoins en bonne santé (n = 39).

Dans le cadre d'un projet visant à créer du matériel éducatif et à offrir le soutien approprié pour répondre aux besoins des personnes atteintes du SCID et à ceux de leur famille, un groupe de discussion a été formé et un sondage a été réalisé aux États-Unis auprès de parents d'enfants atteints de ce déficit immunitaire [Raspa *et al.*, 2020]. Les résultats ont permis de déterminer les besoins non comblés au cours des cinq étapes que vivent les parents, soit le diagnostic, la période prétraitement, le traitement, la période post-traitement et la période de nouvelle normalité. Les besoins d'information qui ont reçu les plus hauts pointages sont l'information permettant de comprendre les options de traitement et l'information sur les résultats cliniques à long terme et tout au long de la vie. Plusieurs différences ont été observées entre les réponses de différents sous-groupes de parents. Notamment, des différences significatives sont apparues entre les besoins d'information et de soutien émotionnel de parents d'enfants repérés par le dépistage en comparaison avec ceux repérés via des signes cliniques, et pour les besoins des parents d'enfants de régions rurales en comparaison avec ceux des parents vivant en régions urbaines [Raspa *et al.*, 2020].

Enfin, selon Blom et ses collaborateurs [2018], le dépistage du SCID est un exemple de dépistage néonatal où le point de vue des parents et des fournisseurs de soins de santé est d'une grande valeur, car des découvertes fortuites peuvent survenir et le taux de faux positif peut être élevé.

## 7.2 Résultat d'une consultation

Une consultation virtuelle s'est tenue le 27 mai 2021 avec la directrice de l'Association des patients immunodéficients du Québec (APIQ). Un guide d'entrevue préparé par l'INESSS, indiquant les questions qui seraient abordées, avait préalablement été fourni.

La directrice de cette association, qui vise à améliorer la qualité de vie des patients, a indiqué d'emblée avoir un biais favorable pour le dépistage du SCID. En réponse à la question sur les défis que vivent les patients, parents et proches aidants, il a été question du défi de vivre pour les patients et non simplement du défi de la vie quotidienne. La vie est particulièrement difficile et complexe pour les bébés et leur famille qui n'ont pas reçu de diagnostic et qui vivent l'errance diagnostique. Celle-ci serait plus importante en région où il y a moins de spécialistes. La directrice de l'Association a été témoin de diagnostics tardifs qui ont eu des effets délétères importants sur l'enfant et la famille. Les parents sont souvent désarmés face à une telle situation. Lorsqu'il y a des investigations, cela redonne un semblant de contrôle aux parents et leur donne un espoir de survie. L'errance diagnostique provoque de la détresse pour la famille, et lorsqu'il y a un décès avant même d'avoir reçu un diagnostic, c'est une tragédie.

Selon la directrice consultée, la première année de vie est critique et il y a peu de marge de manœuvre. Celle-ci a insisté sur le fait que le SCID n'est pas une maladie délétère, mais bien une maladie mortelle. Les impacts de la maladie sur la famille sont dévastateurs; il y a soit décès si la maladie n'est pas diagnostiquée à temps, soit un processus de traitement avec une greffe qui a des conséquences énormes pour l'enfant et sa famille. Les répercussions d'un diagnostic de SCID sur une famille sont de nature économiques (abandon d'un emploi pour au moins un des deux parents), sur la scolarité de la fratrie et sur l'emploi du temps familial (multiplication des rendez-vous médicaux). Plus le diagnostic est précoce, plus il y a de chances de trouver un donneur compatible de moelle osseuse. La banque de donneurs existe, mais ce n'est pas connu comme le don de plasma. Si la greffe n'est pas possible faute d'un donneur compatible ou parce que le diagnostic est trop tardif, il reste parfois, selon le type de SCID, la possibilité de thérapie génique qui est donnée à l'étranger, mais pas encore au Canada. L'offre de thérapie génique aux États-Unis pose toutefois des limites, puisque la personne malade doit pouvoir se déplacer et qu'elle doit survivre jusqu'à ce qu'elle puisse recevoir le traitement.

Selon l'information recueillie, toutes les sorties du quotidien sont source de stress pour la famille des personnes immunodéficientes. La pandémie de COVID-19 a entraîné un stress supplémentaire semblable à un stress post-traumatique – p. ex. peur d'aller aux rendez-vous médicaux, peur de sortir de la maison et de ramener le virus ou peur que la fratrie ramène le virus de l'école. Un déconfinement postCOVID-19 peut vouloir dire reconfinement pour ces familles. Une famille en attente d'un traitement curatif va rester confinée jusqu'à ce que le traitement puisse être administré. Selon la directrice de l'Association, les familles qui ont un bébé en attente de greffe ont besoin de plus de soutien à domicile, et le nombre des travailleurs sociaux n'est pas suffisant pour enlever l'inquiétude des parents.

Les besoins les plus importants pour les familles sont de savoir rapidement ce dont le bébé souffre et d'obtenir le traitement dans les plus courts délais, car une greffe sur un enfant qui a déjà eu des infections est beaucoup plus risquée. Le test de dépistage néonatal changerait complètement la situation entre la vie et la mort, et il permettrait aussi une vie sans complication. Selon la directrice, une personne sans diagnostic va de spécialiste en spécialiste, elle a des infections à répétition et multiplie les séjours hospitaliers. Cela a un coût social et humain qui est sans doute plus élevé sans dépistage.

La directrice consultée a mentionné avoir donné dans le passé de la formation aux infirmières en régions éloignées, car elles sont la porte d'accès aux soins. Cette formation permettait de les sensibiliser au diagnostic de déficit immunitaire primaire, dont le SCID, car ces maladies étaient très mal connues en région et pas soupçonnées. Pourtant, un bilan sanguin n'est pas invasif et peut mettre sur une piste quand il n'y a pas d'autre possibilité de test.

Enfin, l'Association essaie aussi de joindre les différentes communautés culturelles, mais il y a souvent la barrière de la langue. Le soutien aux familles qui ne parlent ni anglais ni français n'est pas gagné d'avance. La directrice pense que le dépistage aurait un impact sur la prise en charge du SCID et d'autres déficits immunitaires primaires et aiderait les enfants de toutes les régions et de toutes les origines.

### **Points saillants**

La perspective parentale recensée dans la littérature et celle d'une représentante d'association de patients, parents et proches aidants consultée étaient positives concernant le dépistage néonatal du SCID.

Les troubles psychosociaux sont très présents dans les familles de bébés atteints, et le besoin d'information sur la maladie semble très important pour les parents.

Selon la directrice de l'APIQ, il est fondamental de mettre un frein à l'errance diagnostique pour obtenir le traitement le plus rapidement possible, puisque le SCID est une maladie dont le pronostic est léthal à court terme si elle n'est pas diagnostiquée.

## 8 STATUT DU DÉPISTAGE

La description de la situation actuelle du dépistage néonatal du déficit immunitaire combiné sévère (SCID) dans les pays industrialisés est basée sur la revue de la littérature et sur la recherche de sites Web des gouvernements, d'agences de santé, d'agences d'évaluation des technologies et autres organisations qui sont susceptibles de publier des rapports sur ce dépistage. Elle est fournie à titre d'information contextuelle et non comme un intrant à l'évaluation de la pertinence du dépistage.

### 8.1 Situation actuelle du dépistage néonatal du SCID

Les États-Unis ont commencé l'implantation du dépistage du SCID en 2010 avec une couverture à l'échelle nationale à la fin de 2018 [Currier et Puck, 2021]. Un nombre croissant d'États effectuent le dépistage néonatal de ce déficit immunitaire avec le test TREC. Outre les États-Unis, le dépistage de routine de ce test est actuellement proposé dans plus d'une douzaine de pays ou régions ([tableau 4](#)) [Bækvad-Hansen *et al.*, 2021; Currier et Puck, 2021; Strand *et al.*, 2020; van der Burg *et al.*, 2019]. Des études pilotes seraient également en cours ou terminées dans plusieurs pays, notamment en France, en Finlande, en Pologne, en Italie, en Australie, au Japon, en Arabie saoudite, en Turquie et au Brésil [Currier et Puck, 2021; Quinn *et al.*, 2020; Strand *et al.*, 2020; Meehan *et al.*, 2018].

Au Canada, en plus de l'Ontario qui dépiste le SCID depuis 2013, les Maritimes (Nouveau-Brunswick et Nouvelle-Écosse) ont amorcé ce dépistage en 2016, l'Alberta l'a ajouté à son programme de dépistage néonatal en juin 2019 et le Manitoba en septembre 2020 [Giffin *et al.*, 2021; ImmunodeficiencyCanada, 2021].

**Tableau 4 Pays ou régions où le test de dépistage du SCID a été implanté**

Pays ou région	Année d'implantation	TREC	KREC	2 <sup>e</sup> intention	Référence
Allemagne	2019	√			[Gizewska <i>et al.</i> , 2020]
Canada (Alberta)	2019	√			[De Souza <i>et al.</i> , 2019]
Canada (Manitoba)	2020	√*			[Giffin <i>et al.</i> , 2021]
Canada (Maritimes)	2016	√			[Maritimes, 2020]
Canada (Ontario)	2013	√			[De Souza <i>et al.</i> , 2019]
Danemark	2020	√			[Bækvad-Hansen <i>et al.</i> , 2021]
Espagne (Catalogne)	2017	√			[Argudo-Ramírez <i>et al.</i> , 2021]
États-Unis	2010	√			[ACHDNC, 2009b]
Islande	2017	√			[Strand <i>et al.</i> , 2020]
Israël	2015	√			[Rechavi <i>et al.</i> , 2017]
Italie (Toscane)	2017	√	√		[Malvagia <i>et al.</i> , 2021]
Norvège	2018	√		√	[Strand <i>et al.</i> , 2020]
Nouvelle-Zélande	2017	√			[NSU, 2019]
Pays-Bas	2021	√			[Blom <i>et al.</i> , 2021b]
Suède	2019	√			[Göngrich <i>et al.</i> , 2021]
Suisse	2019	√	√		[Truck <i>et al.</i> , 2020]
Taiïwan	2012	√			[Chien <i>et al.</i> , 2017]

\* En plus du test TREC, le Manitoba utilise un qPCR multiplex pour tester spécifiquement les mutations *ZAP-70* et *IKBKB* qui sont prévalentes dans cette population.

Acronymes : KREC : cercles d'excision de restriction kappa (*Kappa light chain excision circles*); TREC : cercles d'excision des récepteurs des lymphocytes T.

## 8.2 Avis sur la pertinence du dépistage néonatal du SCID

Quelques avis ont été repérés concernant la pertinence du dépistage néonatal du SCID. Ces avis peuvent inclure des prises de position par les autorités responsables du dépistage néonatal, par des associations professionnelles ou des agences d'évaluation des technologies ([tableau 5](#)). L'objectif de la présente section est de faire état des conclusions et des arguments présentés par des organismes décisionnels, et non de faire une appréciation de la qualité de la démarche évaluative qui a mené à ces prises de position.

Aux États-Unis, l'Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children (ACHDNC) s'est prononcé en 2010 en faveur de l'ajout du SCID aux programmes de dépistage néonatal de chaque État américain, principalement pour la possibilité d'identifier et d'évaluer plus précocement les bébés chez qui on suspecte ce déficit immunitaire. Aussi, le dépistage permet d'appliquer plus rapidement des mesures protectrices contre les infections, d'obtenir un diagnostic et un traitement plus tôt, ce qui améliore les chances de survie [ACHDNC, 2009b].

En Nouvelle-Zélande, le National Screening Unit (NSU) a mandaté le Health Partners Consulting Group Limited afin de produire deux rapports, soit une revue de littérature sur

le dépistage du SCID en 2013 et un rapport coût efficacité sur le dépistage de ce déficit immunitaire en 2014 [HPCGL, 2014; HPCGL, 2013]. Ce dernier rapport, essentiel au processus de décision pour l'introduction d'un nouveau dépistage en Nouvelle-Zélande, a démontré que le ratio coût-efficacité de l'ajout du dépistage du SCID au programme de dépistage métabolique chez les nouveau-nés semblait être conforme aux interventions de soins de santé existantes. Le ministère de la Santé de la Nouvelle-Zélande a donc procédé à l'ajout du dépistage de ce déficit immunitaire en décembre 2017, malgré les incertitudes entourant les résultats à long terme des patients atteints qui avaient reçu une greffe et celles concernant le nombre réel de cas qui seront identifiés.

Aux Pays-Bas, le Health Council of the Netherlands (HCN) s'est prononcé en faveur de l'inclusion du dépistage néonatal du SCID en 2015, principalement à cause de l'amélioration des chances de succès du traitement si la transplantation est réalisée avant l'âge de 3,5 mois et avant la première infection grave, et donc avec un gain de temps vital, grâce au dépistage néonatal, pour les bébés atteints de ce déficit immunitaire. Aussi, le comité était conscient que de nouvelles formes du SCID pouvaient être trouvées avec le test TREC, ainsi que des découvertes fortuites d'autres défauts des lymphocytes T, dont certaines seraient incurables. De l'avis de ce comité, cet inconvénient était inévitable, mais il ne surpassait pas l'avantage d'une amélioration des résultats du traitement associée à un diagnostic précoce.

En Allemagne, le comité de l'Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) demeurait indécis en 2016 relativement à l'implantation du dépistage du SCID. Les auteurs soulignaient que, même s'il semble y avoir un avantage en faveur du dépistage de ce déficit immunitaire, surtout à cause de la possibilité d'un début de traitement plus précoce, les données disponibles dans les cinq études retenues concernant la performance indiquaient toutes des risques élevés de biais. De plus, elles n'étaient pas suffisantes pour calculer la sensibilité et la spécificité et pour savoir clairement combien d'enfants ne seraient pas détectés. L'Institut allemand d'évaluation des technologies disait attendre les résultats d'une étude pilote française pour clarifier la performance du test et prendre une position formelle [IQWiG, 2016]. Le comité mixte fédéral (GBA) a publié un document en novembre 2018<sup>24</sup>, qui faisait état d'une évaluation détaillée des avantages et inconvénients, avec la participation d'experts supplémentaires, qui conclut que le dépistage du SCID devrait être inclus dans le programme de dépistage néonatal allemand.

Les deux plus récents avis du UK NSC n'ont pas recommandé le dépistage néonatal du SCID [UKNSC, 2017a; BazianLtd, 2012]. Les conclusions du dernier rapport, de 2017, était en défaveur de l'implantation du dépistage de ce déficit immunitaire parce qu'il manquerait de preuves dans la littérature sur le taux réel de faux positifs, sur le nombre de bébés qui naissent au Royaume-Uni dans des familles avec une histoire de SCID, sur un consensus pour le traitement et sur le suivi des cas chez qui on a repéré une LLT non SCID et sur l'impact de l'augmentation du nombre de bébés malades à prendre en

---

<sup>24</sup> <http://www.kinderimmunologie.de/Neugeborenen-Screening#:~:text=Ab%20August%202019%20erfolgt%20daher,f%C3%BCr%20Neugeborene%20aus%20einer%20Trockenblutkarte.>

charge ainsi que sur l'augmentation des tests diagnostiques pour les laboratoires [UKNSC, 2017b]. Une étude pilote sur deux ans devrait débuter en septembre 2021 afin de recueillir l'information manquante<sup>25</sup>.

En Finlande, l'organisme qui conseille sur les choix en matière de soins de santé (COHERE) a recommandé en 2020 l'ajout du dépistage néonatal du SCID à l'actuel programme de dépistage néonatal sur échantillon de sang séché en utilisant les 14 critères d'évaluation du programme approuvés par le groupe de travail sur le dépistage du ministère des Affaires sociales et de la Santé<sup>26</sup>. L'ajout du dépistage du SCID était conditionnel à ce que les problèmes liés à la qualité générale du programme de dépistage soient réglés, à ce qu'on s'assure que les personnes à risque de tuberculose reçoivent le vaccin BCG à l'âge d'environ deux semaines lors d'une visite distincte à l'hôpital et à ce que la valeur seuil pour le dépistage de ce déficit immunitaire soit modifiée pour obtenir une valeur prédictive positive supérieure à 10 %.

En France, un rapport d'ETMIS de la Haute Autorité de Santé (HAS) a été publié le 7 février 2022<sup>27</sup>. Il recommande au ministère de la Santé l'extension du dépistage néonatal au SCID par la technique de quantification des TREC à la population générale, conditionnelle à une réévaluation obligatoire dans cinq ans et à des évaluations intermédiaires régulières. La HAS estime que ce dépistage ne pourra être mis en place, même sous forme conditionnelle, que si toutes les étapes menant à la greffe visent sa réalisation au cours des deux mois suivant la naissance.

---

<sup>25</sup> <https://bjgplife.com/2021/06/17/evaluation-of-newborn-screening-for-severe-combined-immunodeficiency/>.

<sup>26</sup> <https://palveluvalikoima.fi/en/recommendations>.

<sup>27</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3312418/fr/evaluation-a-priori-de-l-extension-du-depistage-neonatal-au-deficit-immunitaire-combine-severe-par-la-technique-de-quantification-des-trecs-en-population-generale-en-france](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3312418/fr/evaluation-a-priori-de-l-extension-du-depistage-neonatal-au-deficit-immunitaire-combine-severe-par-la-technique-de-quantification-des-trecs-en-population-generale-en-france).

**Tableau 5 Prises de position sur le dépistage néonatal du SCID**

Organisme (référence)	Pays	En défaveur	En faveur	Indécis
Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children [ACHDNC, 2009b]	États-Unis		√	
National Screening Unit (NSU) et le ministère de la Santé [HPCGL, 2014]	Nouvelle-Zélande		√	
Health Council of the Netherlands [HCN, 2015]	Pays-Bas		√	
Comité mixte fédéral (GBA) <sup>28</sup>	Allemagne		√	
Institute for Quality and Efficiency in Health Care [IQWiG, 2016]				√
UK National Screening Committee [UKNSC, 2017b]	Royaume-Uni	√		
UK National Screening Committee [BazianLtd, 2012]				
Council for Choices in Health Care in Finland (COHERE Finland) <sup>28</sup>	Finlande		√	
Haute Autorité de Santé [HAS, 2022]	France		√	

**Points saillants**

De plus en plus de pays implantent le dépistage néonatal du SCID ou amorcent présentement des projets pilotes.

Ces initiatives fourniront des données supplémentaires utiles à l'appréciation de différents aspects de ce dépistage.

<sup>28</sup> <http://www.kinderimmunologie.de/Neugeborenen-Screening#:~:text=Ab%20August%202019%20erfolgt%20daher,f%C3%BCr%20Neugeborene%20aus%20einer%20Trockenblutkarte>.

## 9 ASPECT ORGANISATIONNEL DU DÉPISTAGE

Le dépistage néonatal repose sur un ensemble de processus complexe qui comprend l'information à donner aux parents, l'obtention du consentement, le prélèvement d'échantillons biologiques, des tests de laboratoire, des tests diagnostiques, l'évaluation, le traitement et le suivi.

### 9.1 Population cible

Dans le domaine des soins de santé, la notion de justice concerne une juste allocation des ressources et le fait que ces ressources soient allouées proportionnellement aux besoins [OMS, 2020]. Dans une étude populationnelle comparative sur le dépistage, les auteurs ont montré que le décès de bébés atteints du déficit immunitaire combiné sévère (SCID) dans la population où le dépistage n'était pas offert aurait pu être évité par le dépistage et un traitement plus précoce [Chien *et al.*, 2017], alors que l'étude rétrospective de Hale et ses collaborateurs [2021] montre une amélioration de la survie des patients après une greffe lorsqu'ils ont bénéficié d'un dépistage (période 2009-2019), notamment à cause de la réduction du nombre des infections prégreffe et de la prise en charge rapide en comparaison avec la survie des patients atteints du SCID à l'ère prédépistage (1998-2008).

Quelques études mentionnent la prévalence plus élevée du SCID chez certaines populations, notamment celle des Navajos aux États-Unis qui auraient un effet fondateur pour la mutation sur le gène *DCLRE1C* [Kwan *et al.*, 2015] et celle des Premières Nations, Métis et Inuits (PNMI) du Canada chez qui, selon une étude de surveillance nationale, on observait une prévalence près de trois fois plus élevée que dans le reste de la population [Rozmus *et al.*, 2013]. Les enjeux éthiques liés à la décision d'envisager un dépistage sélectif (p. ex. pour les bébés de la région du Nunavik et des PNMI) plutôt qu'un dépistage universel doivent aussi être pris en considération, puisque l'équité dans l'accès au dépistage à l'intérieur d'une population est un enjeu important [Andermann *et al.*, 2011].

*Selon la consultation menée auprès des experts, il ne serait pas socialement acceptable de faire un dépistage ciblé, notamment en raison de la prévalence inconnue du SCID au Québec. Sachant qu'une certaine partie de la population plus défavorisée est plus à risque de maladies graves non identifiées, que le Québec accueille de plus en plus d'immigrants aux origines variées et qu'il pourrait y avoir un effet fondateur, il faudra que le dépistage soit mis à la disposition de toute la population pour savoir si des sous-populations ont une prévalence plus grande que la population générale.*

Par ailleurs, il est bien connu d'après la littérature que les bébés de faible poids à la naissance, prématurés ou malades admis à l'unité des soins intensifs néonataux obtiennent plus fréquemment des résultats positifs ou non concluants au test TREC, pour diverses raisons [Currier et Puck, 2021; Thomas *et al.*, 2020; Taki *et al.*, 2019; Audrain *et al.*, 2018; BazianLtd, 2012; Puck, 2012]. Aux États-Unis, certains États ont des

protocoles qui demandent une répétition du test TREC sur les échantillons sanguins des nourrissons prématurés qui ont de faibles niveaux de TREC malgré l'absence de défaut intrinsèque dans la production de cellules T. Ces répétitions sont demandées jusqu'à ce que ces nourrissons atteignent un âge gestationnel corrigé d'au moins 36 semaines ou jusqu'au congé de l'unité de soins intensifs néonataux [Atkins *et al.*, 2021; Taki *et al.*, 2019]. D'autres États demandent un second prélèvement à un âge gestationnel de 37 semaines ou avant le congé de l'hôpital pour les prématurés qui ont eu un résultat initial positif [Audrain *et al.*, 2018].

*Selon les experts, il serait nécessaire d'avoir un algorithme différent pour les bébés prématurés, mais tous les nouveau-nés devraient être admissibles au dépistage avant leur congé de l'hôpital. Pour les prématurés et ceux admis aux unités de soins intensifs néonataux, le dépistage ne doit pas nécessairement être fait à 24-48 h de vie.*

## 9.2 Consentement

Le dépistage néonatal est généralement volontaire et basé sur un consentement éclairé, mais non écrit, d'un des parents, généralement la mère. La plupart des programmes de dépistage néonatal fonctionnent actuellement sur la base d'un dépistage par défaut, à moins d'un refus signifié des parents. Selon King et ses collaborateurs [2021], les implications potentielles d'un test moléculaire suggèrent l'obtention d'un consentement éclairé avec de l'information fournie et des conseils administrés de façon claire et méthodique avant le test. En Norvège, le consentement informé implicite permet le dépistage moléculaire (à partir de l'ADN) pour des maladies précises, sans conseil génétique formel [Strand *et al.*, 2020].

## 9.3 Test de première intention et maladies ciblées

Comme le test est réalisé sur l'échantillon de sang séché qui est déjà récolté chez tous les nouveau-nés pour d'autres tests de dépistage néonatal, il s'agit essentiellement d'avoir un laboratoire capable de faire le test de PCR quantitatif en temps réel et de disposer des infrastructures pour la collecte de données à long terme destinées à l'évaluation du programme de dépistage néonatal [Puck, 2012; Lipstein *et al.*, 2010]. La technologie est suffisamment mature pour que des trousse commerciales soient disponibles. Celles-ci nécessitent une simple formation et de prendre la précaution de réduire le nombre des changements de lots [Currier et Puck, 2021; Audrain *et al.*, 2018]. Divers tests maison ont aussi été développés [Sheller *et al.*, 2020].

Le test de dépistage néonatal du SCID serait un des premiers tests à utiliser de l'ADN pour le test de première intention au Québec. L'utilisation de l'ADN pour le test TREC est faite de manière ciblée, contrairement au séquençage du génome ou de l'exome entier qui pose des enjeux éthiques importants. Le test TREC ouvre tout de même la porte à de plus vastes applications en démontrant qu'il est simple, à partir du sang séché recueilli à la naissance, d'obtenir suffisamment d'ADN qui peut être utilisé à d'autres fins et en permettant l'identification de conditions autres que le SCID [Puck, 2018]. C'est pourquoi il faut s'assurer de cibler des maladies qui ont des impacts sérieux sur la santé des

patients, car l'utilisation d'une technique moléculaire peut causer de l'anxiété chez des parents [Howell, 2021; Levy, 2021]. Bien qu'elle semble surtout venir d'un manque d'information, la crainte associée à un dépistage moléculaire est réelle dans la population. Il y aurait des craintes relativement à la destruction ou la conservation de l'échantillon, face à la génération potentielle de données de séquençage et à leur accessibilité [Esquerda *et al.*, 2021; Dayno, 2020]. D'ailleurs, aux États-Unis, le *Genetic Information Nondiscrimination Act* prévient la discrimination basée sur les résultats du dépistage néonatal ou d'information génétique par les compagnies d'assurance et les employeurs. Cependant, cette loi ne s'applique pas aux assurances vie et invalidité [Esquerda *et al.*, 2021; Dayno, 2020]. Une loi similaire a été votée au Canada en 2017 pour protéger les Canadiens de la discrimination génétique<sup>29</sup>.

*Selon les experts consultés, il n'y aurait pas de matériel résiduel à la suite d'un test de nature moléculaire.*

Selon la revue systématique de van der Spek et ses collaborateurs [2015], les maladies ciblées par le test TREC devraient être divisées en SCID classique défini par un nombre de lymphocytes T CD3+ < 300 cellules/μL et les autres formes de lymphopénie à lymphocytes T définies par un nombre de lymphocytes T CD3+ > 300 cellules/μL pour correspondre aux critères de diagnostic du SCID récemment établi par le PIDTC. Les maladies ciblées devront être définies avec précision et la limite de CD3+ < 1500 cellules/μL aiderait à placer une balise pour l'identification de LLT de forme sévère [HAS, 2022].

## 9.4 Algorithme de dépistage

Selon la revue systématique de van der Spek et ses collaborateurs [2015], il existe de grandes variations dans les algorithmes pour le test de dépistage du SCID par PCR. Le facteur le plus important pour une bonne valeur prédictive positive est la valeur seuil qui variait dans les études entre 5 et 252 copies de TREC/μL. Il est toutefois connu que la très grande majorité des cas de SCID auront un résultat de test TREC inférieur à 20 copies de TREC/μL. Selon la revue systématique de Mauracher et ses collaborateurs [2017], le test TREC peut identifier jusqu'à environ 25 déficits immunitaires primaires et les conditions non SCID (77 %) sont beaucoup plus fréquentes que les cas de SCID classique et *leaky* SCID combinés (23 %). Le dépistage des conditions non SCID pourrait avoir des conséquences plus importantes en termes de prise en charge thérapeutique ainsi qu'en termes économiques et de pression sur le système de santé [HAS, 2018]. La valeur seuil doit tenir compte du type de lymphopénie non SCID que l'on souhaite diagnostiquer selon la spécificité de la population. Ainsi, des modifications aux algorithmes et l'ajout de nouvelles procédures ont été réalisés en Ontario et au Manitoba où une prévalence élevée de déficits immunitaires combinés liés aux gènes *ZAP70* et *IKBKB*, généralement moins sévères que le SCID, avait été observée. La décision d'identifier systématiquement ces déficits immunitaires primaires a été prise lors de la mise à jour du programme réalisée à la suite de l'implantation du dépistage [Griffin *et al.*,

---

<sup>29</sup> L.C. 2017, ch. 3 : <https://laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/G-2.5/TexteComple.html>.

2021; NSO, 2019; Thompson *et al.*, 2018; Jilkina *et al.*, 2014]. Enfin, une étude récente de Cogley et ses collaborateurs [2021] a démontré une nouvelle façon d'exprimer les résultats du test TREC par des multiples de la médiane (MoM) plutôt que d'utiliser des nombres de copies conventionnels pour éviter l'étalonnage. Cela permet la normalisation des données d'analyse des résultats du test TREC de différents laboratoires, et rend possibles les comparaisons indépendamment de la méthode, du dosage ou des réactifs utilisés.

*Selon les experts consultés, les immunologues québécois devraient participer à l'élaboration de l'algorithme de dépistage.*

## **9.5 Gestion des cas positifs, confirmation du diagnostic et utilisation des services de santé**

Une grande variation est observée dans le délai pour obtenir les résultats au test de dépistage du SCID, pour l'évaluation en immunologie, pour le diagnostic et l'implantation de mesures protectrices contre les infections d'après les études portant sur les programmes ou les pilotes de dépistage [van der Burg *et al.*, 2019]. Une étude de 2020 décrit l'utilisation du séquençage comme test de deuxième intention à la suite du test TREC à l'aide d'un panel de 186 gènes prédéterminés impliqués dans les déficits immunitaires primaires. Ce test de deuxième intention, intégré dans le programme de dépistage néonatal national norvégien depuis janvier 2018, permet d'identifier le variant en cause sur le prélèvement sanguin initial du nouveau-né de façon à pouvoir rapidement orienter le suivi requis et la thérapie envisagée [Strand *et al.*, 2020]. Ce test permet d'éviter l'utilisation de rayon X et du *CT scan* pour les cas de SCID radiosensibles. Il permet aussi de confirmer ou d'exclure sans délai le diagnostic de SCID sans avoir à utiliser de valeurs seuils très strictes du test TREC. Cela permet aussi d'identifier les cas de *leaky* SCID tout en réduisant le nombre de rappels et surtout de faux positifs et de réduire le nombre des contacts inutiles avec les familles. Selon des données préliminaires, l'intervalle plus court entre la naissance et l'intervention pourrait également limiter les infections dues au CMV transmises par l'allaitement dans les cas de SCID classique. Dans cette étude, le test génétique de deuxième intention n'était pas réalisé lorsqu'il y avait une autre explication médicale claire pour le faible résultat du test TREC comme une malformation intestinale, de multiples transfusions ou une extrême prématurité.

Le test de dépistage du SCID en deuxième intention, tel que pratiqué en Norvège, implique le séquençage de plusieurs gènes et pourrait permettre d'identifier plus de bébés atteints d'une maladie d'origine génétique, mais aussi des enfants qui ont des mutations correspondant à un phénotype inconnu. L'identification de tels cas pourrait entraîner des suivis plus ou moins fréquents et envahissants et être accompagnée de périodes de stress psychologique pour ces enfants et leur famille [Levy, 2021]. Selon Berg et ses collaborateurs [2017], une stratégie pour exclure les variants d'importance incertaine pourrait être nécessaire par un filtrage complexe et étendu pour n'inclure que les gènes pertinents selon les cibles du dépistage (p. ex. SCID seul ou SCID et autres

déficits immunitaires sévères). La recherche de résultats dans d'autres gènes liés à la maladie devrait également être évitée afin de prévenir les multiples dilemmes éthiques qui, autrement, pourraient survenir [Strand *et al.*, 2020]. Pour empêcher ces problèmes et parce que les déficits immunitaires primaires sont un groupe de maladies avec des taux élevés de morbidité et de mortalité, King et ses collaborateurs [2021] suggèrent d'ajouter comme cible primaire d'autres déficits immunitaires primaires au dépistage néonatal du SCID.

Dans la plupart des programmes, sans test génétique de deuxième intention, une évaluation complète par un ou une immunologue clinique est nécessaire pour établir le diagnostic du SCID [Buelow *et al.*, 2016]. La numération des différentes catégories de lymphocytes (immunophénotypage) réalisée par cytométrie de flux fournit la confirmation diagnostique initiale après un résultat de dépistage positif [Taki *et al.*, 2019]. Le choix du seuil de lymphocytes T à la cytométrie de flux sera déterminant pour le suivi [Currier et Puck, 2021; HAS, 2018]. Un SCID classique, un *leaky* SCID ou un syndrome d'Omenn seront toujours diagnostiqués, puisque leur taux de cellules T/ $\mu$ L est  $< 1\ 500$  lymphocytes T/ $\mu$ L pour tous. Cependant, les variants du SCID risquent de ne pas être diagnostiqués et d'être considérés comme des faux positifs si le seuil retenu est trop bas [HAS, 2022]. L'orientation rapide vers un ou une immunologue pédiatrique est importante aussi pour que les parents puissent recevoir plus d'information sur la maladie et des conseils sur la prévention des infections [Biggs *et al.*, 2017]. Les familles devraient être conseillées sur l'évitement des personnes malades, des lieux publics, l'utilisation d'eau bouillie, l'interruption de l'allaitement jusqu'à ce que le statut du CMV maternel soit connu, l'évitement de vaccins vivants et l'utilisation de produits sanguins irradiés et CMV-négatifs si requis [Taki *et al.*, 2019]. Plus le résultat du test de dépistage et la confirmation du diagnostic sont obtenus rapidement, plus le risque diminue pour le bébé d'acquérir le CMV, une cause significative de morbidité et de mortalité chez les enfants atteints du SCID [van der Burg *et al.*, 2019]. Les nourrissons atteints de ce déficit immunitaire sont sensibles à l'anémie, et un soutien nutritionnel doit leur être apporté pour éviter une carence en fer [Taki *et al.*, 2019]. Les prises de sang doivent être limitées au plus petit volume possible pour éviter la nécessité d'une transfusion, laquelle présente des risques d'infection et d'allosensibilisation [Dorsey et Puck, 2019].

Des protocoles de diagnostic uniformes sont jugés essentiels pour une approche rapide et cohérente d'un diagnostic définitif et ils peuvent être utiles aux pédiatres-immunologues face à un nombre relativement élevé de cas de LLT non SCID et autres découvertes fortuites liées au test de dépistage du SCID [Blom *et al.*, 2021a]. Le taux élevé de découvertes fortuites relativement au nombre restreint de cas de SCID identifiés constitue une barrière à la mise en œuvre du dépistage de ce déficit immunitaire dans les programmes de dépistage néonatal [Blom *et al.*, 2021b].

*Selon les experts consultés, les bébés qui ont un résultat positif au test de dépistage du SCID seraient vus en priorité malgré la liste d'attente pour consulter un ou une immunologue. Le système a la capacité d'absorber de nouvelles références en immunologie pédiatrique, et toutes les régions du Québec sont associées à un centre hospitalier universitaire qui demandera le transfert du bébé si nécessaire. Le test*

*génétiq ue de deuxième intention ne doit pas être envisagé au Québec pour le SCID qui implique une large variété de gènes et de mutations, car l'immunologue sera en mesure de prescrire les tests génétiques adéquats selon le phénotype du bébé. Plusieurs cas de bébés atteints du SCID dont la consultation en immunologie a été demandée trop tard auraient pu être repérés par le dépistage néonatal.*

## **9.6 Dotation en personnel et en équipement nécessaires à ce dépistage**

Avant la mise en œuvre du dépistage du SCID au Massachusetts, le groupe de travail du programme de dépistage a veillé à ce que le fardeau du diagnostic et du traitement résultant de l'ajout du SCID au programme soit gérable avec les ressources (équipements, laboratoires, installations cliniques) déjà disponibles dans le système de santé ou que ces ressources soient rendues disponibles. Le Massachusetts avait formé des médecins spécialistes pour le suivi des nouveau-nés dont le résultat de dépistage était positif dans toutes les régions géographiques de l'État pour éviter aux patients de longs trajets [Comeau *et al.*, 2010]. La HAS mentionne également de prévoir la formation de techniciens pour la préparation de l'ADN en vue du test de PCR [HAS, 2022]. Une fois installée, la plateforme de PCR quantitative requise pour ce test peut servir pour détecter d'autres maladies [Currier et Puck, 2021]. Les ressources humaines et matérielles nécessaires pour réaliser le test de détection du SCID au Québec seraient potentiellement les mêmes que celles qui seraient utilisées pour le dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale dont l'ajout au PQDNS a récemment été recommandé par l'INESSS<sup>30</sup>.

## **9.7 Formation des fournisseurs de soins et information aux familles**

L'ACHDNC avait préparé de la documentation pour les parents et les décideurs avant l'ajout du SCID au panel de maladies recommandées pour le dépistage néonatal aux États-Unis en 2010 [ACHDNC, 2009b]. Au Massachusetts, les médecins de famille et pédiatres avaient été informés de la décision d'ajouter le dépistage du SCID avant sa mise en œuvre pour assurer le succès du programme [Comeau *et al.*, 2010]. Une formation appropriée spécifique à ce déficit immunitaire avait été développée, ainsi que du matériel éducatif distribué avec d'autre matériel standardisé pour le programme de dépistage, y compris un avis de disponibilité du test destiné aux parents et aux prestataires de soins de santé dans la brochure destinée aux parents. Idéalement, l'information est distribuée aux parents pendant la période prénatale et immédiatement après la naissance de leur enfant [Comeau *et al.*, 2010]. La HAS recommande la formation de l'ensemble des professionnels de la santé engagés dans le dépistage sur les aspects techniques et relationnels, et en particulier sur la délivrance de l'information aux familles [HAS, 2022].

---

<sup>30</sup> <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/evaluation-de-la-pertinence-du-depistage-neonatal-de-lamyotrophie-spinale.html>.

Selon Taki et ses collaborateurs [2019], les programmes de sensibilisation visant à donner la formation aux médecins de famille et à informer les familles sur le programme de dépistage néonatal du SCID semblent être bénéfiques au Michigan. Certaines communautés culturelles qui ont plus de réticences à l'égard du dépistage néonatal et des soins de santé en général (amish, mennonites et Navajo) ont une prévalence du SCID potentiellement plus élevée. Il est important d'informer ces communautés quant aux spécificités de ce test, car cela peut conduire à une meilleure participation au programme [Buelow *et al.*, 2016].

## 9.8 Vaccin bacille Calmette-Guérin (BCG)

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande la vaccination au BCG des nourrissons à la naissance ou dès que possible après l'accouchement dans le cadre des programmes nationaux de vaccination systématique selon des critères précis. En raison du contexte épidémiologique de la tuberculose au Nunavik, l'administration du vaccin BCG, qui avait totalement cessé au Québec en 2004, a été reprise dans certains villages où une recrudescence de cas a été observée depuis 2011 [INSPQ, 2016]. Les résultats d'une revue systématique réalisée en 2019 sur des études menées dans des pays à faible incidence de tuberculose ont incité les auteurs à formuler la recommandation d'introduire la vaccination au BCG à 6 mois plutôt qu'à la naissance pour améliorer l'efficacité et réduire les risques en cas de déficit immunitaire primaire chez certaines communautés autochtones du Canada qui sont plus à risque de développer la tuberculose [Faust *et al.*, 2019]. La revue systématique de Fekrvand et ses collaborateurs [2020] sur les complications liées au vaccin BCG pour les bébés atteints de déficit immunitaire primaire, dont le SCID, recommande : 1) de reporter l'administration du vaccin BCG à quelques semaines plus tard, après avoir exclu d'éventuels cas de déficit immunitaire primaire chez les nouveau-nés; 2) de procéder à un dépistage néonatal des immunodéficiences; et 3) d'éviter la vaccination par le BCG chez les personnes immunodéprimées.

À Taïwan où la tuberculose est endémique, la vaccination systématique des nouveau-nés a été retardée en 2012 après l'implantation du dépistage du SCID pour permettre l'obtention du résultat du dépistage avant de faire la vaccination. Depuis ce temps, il y a eu une augmentation marquée du nombre des nouveau-nés qui reçoivent leur vaccin BCG entre le premier et le cinquième mois sans augmentation de l'incidence de la méningite tuberculeuse [Chien *et al.*, 2017]. Le Royaume-Uni, qui a commencé une étude pilote de dépistage du SCID en septembre 2021, a aussi décidé de retarder l'administration du vaccin BCG à 28 jours pour toute la population de nouveau-nés visée par ce vaccin [Oddie et Mactier, 2021].

### Points saillants

La faisabilité du test TREC par PCR quantitatif en temps réel pour le dépistage néonatal populationnel du SCID a été maintes fois démontrée dans différents pays et régions du monde.

L'utilisation de l'ADN pour le test TREC est faite de manière ciblée, limitant ainsi les enjeux d'ordre éthique.

Advenant son implantation, tous les nouveau-nés devraient pouvoir bénéficier du dépistage néonatal du SCID, y compris les bébés prématurés et ceux admis aux soins intensifs néonataux.

Afin d'obtenir une bonne spécificité et une bonne valeur prédictive positive de même qu'un taux de *référence* acceptable, l'algorithme de dépistage devrait avoir une valeur seuil permettant de limiter l'identification de conditions non SCID, ces dernières étant beaucoup plus fréquentes que les cas de SCID.

Une évaluation complète par un ou une immunologue serait nécessaire pour établir le diagnostic du SCID.

Des protocoles de diagnostic uniformes seraient requis pour une approche rapide et cohérente afin d'obtenir un diagnostic définitif.

Une meilleure participation au programme de dépistage pourrait être obtenue par la transmission d'information aux médecins de famille et pédiatres avant la mise en œuvre du dépistage ainsi que par la distribution de matériel éducatif s'adressant aux parents pendant la grossesse, particulièrement dans certaines communautés culturelles qui sont plus réticentes concernant le dépistage néonatal et les soins de santé en général.

Certains pays ont retardé la vaccination contre la tuberculose pour permettre l'obtention du résultat du dépistage avant d'effectuer la vaccination sans augmenter la prévalence de la méningite tuberculeuse. Cela pourrait donc être appliqué au Québec où ce vaccin est administré dans certaines communautés autochtones.

## 10 ASPECT ÉCONOMIQUE DU DÉPISTAGE

### 10.1 Littérature économique sur le dépistage néonatal du SCID

Une recherche de littérature circonscrite à l'aspect économique du dépistage néonatal du déficit immunitaire combiné sévère (SCID) a permis de repérer trois rapports d'ETMIS, une revue systématique récente et plus d'une douzaine d'études primaires. L'évaluation de la qualité méthodologique des rapports d'ETMIS, de la revue systématique et des trois études primaires publiées postérieurement à la revue a été réalisée à l'aide de la grille CASP<sup>31</sup>, et les résultats sont présentés à l'annexe H ([tableaux H2](#), [H3](#) et [H4](#)).

#### 10.1.1 Rapports d'ETMIS

Trois rapports d'ETMIS réalisés au Canada, au Royaume-Uni et en Nouvelle-Zélande portant sur l'évaluation économique du dépistage du SCID ont été repérés [Chilcott *et al.*, 2017; IHE, 2016; HPCGL, 2014].

Le rapport de l'Institute of Health Economics (IHE) d'Alberta portait sur l'analyse économique de l'introduction de sept nouvelles conditions par le programme de dépistage néonatal de l'Alberta, dont le dépistage du SCID [IHE, 2016]. Pour le traitement de ce déficit immunitaire, le recours aux greffes de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) n'a été abordé que partiellement par les auteurs, cela en raison de l'absence de capacité excédentaire en Alberta face à cette intervention ainsi que de la possibilité que des délais additionnels soient requis compte tenu de la recherche d'un donneur compatible. Les résultats pour l'analyse de l'efficacité du dépistage du SCID, lesquels présentent notamment un gain en année de vie gagnée évalué à 0,00004 ou équivalant à 21 minutes et un ratio coût-efficacité incrémental évalué à 332 360 \$ (370 092 \$ CA de 2021) par année de vie gagnée ne reflètent pas le contexte médical au Québec. En effet, lors des consultations avec les experts qui accompagnent les présents travaux, il a été mentionné que le Québec possède une certaine capacité excédentaire relativement aux greffes pédiatriques, puisque des interventions y sont réalisées annuellement pour le compte de patients pédiatriques venant de l'Ontario et que la recherche de compatibilité génétique entre le greffon et son hôte excède rarement deux à quatre semaines de délai additionnel dans des cas exceptionnels.

En comparaison, les données économiques de deux rapports d'ETMIS publiés pour le compte du UK NSC [Chilcott *et al.*, 2017] et de la NSU [HPCGL, 2014] rapportent respectivement des résultats d'analyse de l'efficacité équivalant à 17 600 £ (34 323 \$ CA de 2021) par QALY gagnée et 30 400 \$ NZ (28 604 \$ CA 2021) par année de vie gagnée. Ces études sont résumées dans le [tableau 6](#).

---

<sup>31</sup> Critical Appraisal Skills Programme©.

**Tableau 6 Comparaison de deux rapports d'ETMIS sur le coût-efficacité du dépistage du SCID**

Référence	[Chilcott <i>et al.</i> , 2017]	[HPCGL, 2014]
Perspective	Système de santé du Royaume-Uni	Système de santé de la Nouvelle-Zélande
Devis	Analyse coût-utilité sur un horizon temporel à vie	Analyse coût-efficacité sur un horizon temporel à vie
Comparaison	Dépistage néonatal du SCID* par rapport au repérage clinique	
Coûts considérés	Coûts directs : coût total du dépistage, du diagnostic, des traitements et du suivi subséquent	
Données sur l'efficacité des traitements	[Pai <i>et al.</i> , 2014; Railey <i>et al.</i> , 2009; Myers <i>et al.</i> , 2002]	[Chan <i>et al.</i> , 2011b] et données de la Nouvelle-Zélande
Résultats	RCUI de 17 600 £ (équivalant à 34 323 \$ CA* de 2021) par QALY gagnée, avec une probabilité de 71 % et 99 % que cela soit inférieur à un seuil d'efficacité de 20 000 £ et 30 000 £ (39 003 et 58 505 \$ CA), respectivement.	RCEI de 30 400 \$ NZ (28 604 \$ CA de 2021) par année de vie gagnée correspondant à un gain de 10 années de vie et un coût incrémental de 303 000 \$ NZ (285 096 \$ CA de 2021).
Coût par test (TREC)	3 à 3,5 £ (5,85 à 6,83 \$ CA)	5,22 \$ NZ (4,91 \$ CA)
Principales hypothèses	Le coût annuel du dépistage serait d'environ 3,0 millions £ (5,9 millions \$ CA) par an. En se basant sur 780 835 naissances annuelles, cela correspond à 7,56 \$ CA de 2021 par nouveau-né. L'analyse suggère que le SCID pourrait être détecté chez 17 nouveau-nés chaque année, entraînant une réduction de la mortalité de 6,4 (4,0-9,7) nouveau-nés par an et un gain total de 184 (118-274) QALY sur l'horizon temporel à vie <sup>†</sup> . Les valeurs moyennes d'utilité sont de 0,96 (écart-type : 0,09) pour un cas diagnostiqué tôt et de 0,82 (écart-type : 0,25) capturé avec EQ-5D-3L.	Le coût annuel du dépistage serait d'environ 460 000 \$ NZ (432 819 \$ CA). En se basant sur 59 431 naissances annuelles, cela correspond à 7,28 \$ CA de 2021 par nouveau-né. L'analyse se concentrait sur le SCID classique. Malgré l'incertitude concernant la survie à long terme des patients qui ont reçu une greffe, les estimations suivantes ont été employées : un patient SCID qui a une greffe avant l'âge de 3,5 mois peut s'attendre à vivre en moyenne 72 ans, tandis qu'une personne qui a une greffe après 3,5 mois peut espérer vivre en moyenne 42 ans. Cela se compare à une espérance de vie estimée de la population néo-zélandaise d'environ 81 ans.
Conclusion générale	Le dépistage du SCID dans le cadre du programme de dépistage néonatal du NHS devrait prévenir la mortalité précoce chez les nourrissons touchés. Les résultats de l'analyse d'efficacité sont robustes; des analyses de sensibilité déterministes utilisant des taux	Les personnes repérées par dépistage par rapport à celles repérées cliniquement ont généralement une meilleure survie, et coûtent moins cher à traiter au système de santé publique. Cette diminution probable de la morbidité compense partiellement les coûts d'un programme de dépistage néonatal du SCID. Cet incrément des coûts est également associé à une

Référence	[Chilcott <i>et al.</i> , 2017]	[HPCGL, 2014]
	d'actualisation mixtes (1,5 % pour les gains en santé et 3,5 % pour les coûts) modifient peu les ratios d'efficacité et le niveau d'incertitude : 11 700 £ par QALY comparativement à 17 600 £ par QALY pour l'analyse principale. Parmi les principales sources d'incertitude de l'analyse d'efficacité, les auteurs ont soulevé : le coût du test TREC, la prévalence du SCID, le taux de mortalité postgreffe, la durée de l'hospitalisation et la proportion de cas identifiés par histoire familiale sans dépistage.	augmentation des années de vie gagnées par rapport au repérage clinique des cas de SCID. Le RCEI de l'ajout du dépistage du SCID au programme de dépistage de la Nouvelle-Zélande semble être conforme aux seuils d'efficacité habituellement acceptés (30 000 \$ NZ par année de vie gagnée). En analyse de sensibilité déterministe, si la prévalence du SCID s'avérait plus élevée avec le dépistage, le RCEI diminuerait à environ 19 000 \$ NZ (17 877 \$ CA) par année de vie gagnée. Plusieurs incertitudes demeurent, notamment la prévalence du SCID et le taux de survie à long terme.

\* Selon le rapport de Chilcott et ses collaborateurs [2017], les coûts en £ sont de 2014/2015 et l'année 2015 a été retenue pour la conversion en \$ CA. Sans indication claire dans le rapport du HPCGL [2014], l'hypothèse a été émise qu'il s'agissait de coûts en \$ NZ de 2013 pour la conversion en \$ CA de 2021.

† Les coûts et avantages sont actualisés au taux standard de 3,5 % du cas de base.

Sigles et acronymes : NHS : National Health Service; QALY : *Quality-adjusted life year*; RCUI : ratio coût-utilité incrémental; RCEI : ratio coût-efficacité incrémental; SCID : déficit immunitaire combiné sévère; TREC : cercles d'excision des récepteurs des lymphocytes T.

### 10.1.2 Revue systématique

La revue systématique récente d'Elsink et ses collaborateurs [2020] a retenu et analysé 22 articles publiés entre 2005 et 2019 impliquant soit une analyse d'efficacité, soit une analyse des coûts du dépistage. Ces analyses ont inclus différents types de coûts, dont, notamment, les coûts des traitements disponibles, ceux des procédures de dépistage, des procédures de diagnostic, des hospitalisations et d'autres coûts directs et indirects dans le domaine des déficits immunitaires primaires. Notons que, parmi ces 22 études publiées, seules 8 études présentent des coûts spécifiques au dépistage du SCID. La composition des coûts analysés et la définition des termes « précoce » et « tardif » différaient entre elles, de même que le niveau de détail pour les coûts d'hospitalisation, du dépistage et autres coûts divers.

Le [tableau 7](#) présente les différents types de coûts trouvés dans les huit études primaires portant sur le dépistage du SCID. Les coûts et les avantages d'un diagnostic précoce par rapport à un diagnostic tardif de ce déficit immunitaire sont présentés en annexe (annexe H, [tableau H1](#)).

**Tableau 7 Études économiques retenues dans la revue systématique sur le dépistage du SCID**

Références (pays)	Analyse coût-efficacité ou coût-utilité	Coût d'un diagnostic précoce vs tardif	Coût d'hospitalisation ou de visite médicale	Coût du dépistage
[McGhee <i>et al.</i> , 2005] (États-Unis)	Incomplète	Non	Oui	Incomplet
[Chan <i>et al.</i> , 2011b] (États-Unis)	Oui	Non	Non	Oui
[Kubiak <i>et al.</i> , 2014] (États-Unis)	Non	Non	Incomplet	Oui
[Clement <i>et al.</i> , 2015] (France)	Non	Oui	Oui	Oui
[Ding <i>et al.</i> , 2016] (États-Unis)	Oui	Oui	Non	Oui
[Gardulf <i>et al.</i> , 2017] (Suède)	Incomplète	Oui	Oui	Non
[Thomas <i>et al.</i> , 2019] (France)	Non	Oui	Oui	Oui
[van der Ploeg <i>et al.</i> , 2019] (Pays-Bas)	Oui	Oui	Oui	Oui

Adapté d'Elsink et ses collaborateurs [2020].

Chan et ses collaborateurs [2011b] et McGhee et ses collaborateurs [2005] ont rapporté des coûts annuels du dépistage universel du SCID variant entre 22,4 et 23,9 millions \$ US (33 à 40 millions \$ CA de 2021), respectivement. Les ratios coût-efficacité incrémentaux (RCEI) présentés variaient de 25 429 \$ US à 35 311 \$ US par année de vie gagnée (37 357 à 40 997 \$ CA de 2021). van der Ploeg et ses collaborateurs [2019] ont signalé des coûts annuels de soins de santé plus élevés dans une situation avec dépistage par rapport à une situation sans dépistage avec un gain de la qualité de vie, une réduction du nombre des décès et un ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de 33 400 € par QALY gagnée (53 600 \$ CA de 2021 par QALY).

Enfin, toutes les études retenues dans cette revue systématique, à l'exception de celle de Thomas et ses collaborateurs [2019] qui n'a pas défini les avantages du diagnostic précoce en termes d'efficience, ont convenu que le diagnostic et le traitement précoces du SCID étaient bénéfiques sur le plan des coûts des greffes. Certaines études ont noté les avantages pour le patient et ses proches aidants, y compris la durée réduite des séjours à l'hôpital et une diminution des pertes en productivité incluses dans une perspective sociétale.

### 10.1.3 Autres études primaires

Trois études primaires publiées postérieurement à la date d'inclusion de la revue systématique d'Elsink et ses collaborateurs [2020] ont aussi été répertoriées. L'étude de Bessey et ses collaborateurs [2019] met à jour le rapport d'ETMIS du UK NSC [Chilcott *et al.*, 2017] en mentionnant que le dépistage néonatal du SCID diminuerait la mortalité associée. À la suite de cette mise à jour, le RCUI obtenu serait plutôt estimé à 18 222 £ par QALY (35 536 \$ CA) par rapport au repérage clinique.

Le manuscrit de Hay [2019] examine les coûts du dépistage néonatal du SCID dans l'Arkansas. Le coût total par an pour le dépistage chez tous les nouveau-nés et le traitement précoce résultant du diagnostic de cette maladie dans l'Arkansas sont estimés à 1,08 million \$ US (1,44 million \$ CA)<sup>32</sup> alors que le coût du traitement tardif d'une personne atteinte du SCID repérée cliniquement avait préalablement été estimé à 1,43 million \$ US (1,98 million \$ CA)<sup>33</sup>. En se basant sur un diagnostic attendu d'un cas par an en Arkansas, le dépistage du SCID se traduirait par une réduction des coûts de 351 286 \$ US (441 488 \$ CA). Selon la perspective du tiers payeur en santé, l'analyse des coûts du dépistage néonatal de ce déficit immunitaire dans l'Arkansas démontre la dominance de cette intervention.

Enfin, une étude de van den Akker-van Marle et ses collaborateurs [2021] réalisée avec des données en contexte réel suivant le projet pilote en vue de l'implantation du test de dépistage du SCID met à jour l'étude néerlandaise de van der Ploeg et ses collaborateurs [2019] présentée dans la revue systématique d'Elsink et ses collaborateurs [2020]. Toujours selon un horizon à vie et la perspective du système de santé des Pays-Bas, van den Akker-van Marle et ses collaborateurs [2021] concluent que l'étude coût-utilité réalisée en contexte réel présente des coûts plus élevés et un RCUI moins favorable comparativement à l'analyse précédemment réalisée [van der Ploeg *et al.*, 2019]. Le RCUI plus élevé (41 300 à 44 100 € par QALY gagnée par rapport à 33 400 € par QALY gagnée initialement calculé) obtenu avec des données de vie réelle est toutefois toujours inférieur ou dans l'intervalle des seuils d'efficience (20 000 à 80 000 € par QALY) qui sont considérés comme acceptables aux Pays-Bas. Les auteurs expliquent que le coût plus élevé du dépistage est dû au fait que le dépistage du SCID est le premier test basé sur une analyse moléculaire par PCR dans le programme de dépistage néonatal des Pays-Bas et que la mise en œuvre de ce nouveau test est associée à des coûts d'équipement, de réactifs et de personnel supplémentaires. Lorsque d'autres conditions, comme l'amyotrophie spinale, seront ajoutées au programme, le test TREC pourrait être réalisé dans un cadre multiplex, ce qui diminuerait ces coûts. Une limite de cette analyse est l'exclusion de réductions potentielles de coûts associée à une réduction de l'errance diagnostique et de la morbidité découlant d'un traitement plus précoce.

---

<sup>32</sup> Estimation avec des coûts de 2016; la conversion a été faite à partir de \$ US 2016 à \$ CA 2021.

<sup>33</sup> L'estimation de 1,43 million \$ US provient de l'étude de Kubiak 2014; la conversion a été faite à partir de \$ US 2013 à \$ CA 2021.

## 10.2 Appréciation de la transférabilité des résultats sur l'efficacité au contexte clinique du Québec

Les résultats de l'analyse d'efficacité du dépistage du SCID présentés dans le rapport d'ÉTMS canadien en comparaison avec le repérage clinique sont cohérents avec l'absence de capacité excédentaire de la province de l'Alberta pour réaliser plus de greffes et la présence de délais additionnels de deux à trois mois pour la recherche d'un greffon compatible. Cette situation décrite en Alberta n'est pas transposable au contexte clinique québécois, comme cela a été rapporté plus haut. Conséquemment, les résultats de cette étude ne sont pas applicables pour apprécier l'ajout du SCID au Programme québécois de dépistage néonatal sanguin (PQDNS).

En comparaison, les rapports du Royaume-Uni et de la Nouvelle-Zélande indiquent des résultats respectifs de 17 600 £ (équivalant à 34 323 \$ CA de 2021) par QALY gagnée et de 30 400 \$ NZ (28 604 \$ CA 2021) par année de vie gagnée. Malgré des différences méthodologiques, les gains en santé calculés en années de vie gagnée et QALY sont plus importants que ceux de l'étude canadienne et demeurent robustes lors des analyses de sensibilité.

Dans la revue systématique d'Elsink et ses collaborateurs [2020], l'étude de van der Ploeg et ses collaborateurs [2019] est celle qui est la plus complète, car elle couvre : le coût du dépistage, en tenant compte d'une différence concernant le coût de l'obtention d'un diagnostic de SCID précoce par rapport au coût d'un diagnostic de SCID tardif, le coût des ressources médicales nécessaires (hospitalisation et consultation externe) ainsi que des analyses de sensibilité probabilistes. Cette étude néerlandaise réalisée sur un horizon temporel à vie et la perspective du tiers payeur en santé rapporte un gain de 11,7 QALY par tranche de 100 000 naissances et un RCUI de 33 400 € par QALY gagnée (53 600 \$ CA de 2021 par QALY gagnée).

Parmi les études primaires analysées, deux se révèlent plus pertinentes. L'étude de Bessey et ses collaborateurs [2019] a été menée par la même équipe que celle du rapport de Chilcott et ses collaborateurs [2017] du Royaume-Uni, et cette mise à jour arrive à des conclusions similaires avec une légère hausse du RCEI. Par ailleurs, l'équipe de van den Akker-van Marle et ses collaborateurs [2021] est composée de cinq des sept auteurs de l'étude de van der Ploeg et ses collaborateurs [2019] et elle reprend la même modélisation en remplaçant les hypothèses initiales par des données de vie réelle collectées aux Pays-Bas. Cette récente publication confirme la robustesse d'une augmentation des QALY de 11,7 par tranche de 100 000 nouveau-nés soumis au dépistage et établit dorénavant le RCUI entre 41 300 € et 44 100 € par QALY gagnée (entre 63 189 \$ et 67 473 \$ CA de 2021 par QALY gagnée) selon la stratégie de dépistage et les valeurs seuils choisies. Par rapport à la première publication, le RCUI serait de 24 à 32 % plus élevé avec les données en contexte réel que lors de l'évaluation initiale.

La littérature économique recensée sur le dépistage du SCID semble quasi-unanime : le dépistage néonatal de ce déficit immunitaire est associé à une augmentation des coûts et des gains de santé (mesurés en années de vie ou QALY gagnées) par rapport au

repérage clinique. Sur le plan des coûts du traitement du SCID, il y aurait une diminution significative associée au traitement précoce par rapport au traitement tardif, liée à une baisse de l'utilisation de plateaux techniques coûteux tels que les soins intensifs. Certaines limites sont associées à la comparaison des résultats de ces études entre eux, notamment parce qu'elles sont réalisées dans des contextes géographiques différents. Ainsi, le caractère transférable ou non des résultats d'études menées dans des systèmes de santé différents, même d'une province canadienne à une autre, peut être limité en raison de disparités économiques, épidémiologiques, culturelles, sociologiques et organisationnelles, par exemple.

Les études recensées dont les résultats sont jugés les plus transférables au contexte clinique du Québec sont présentées dans le [tableau 8](#). Le RCEI ou le RCUI convertis en dollars courants canadiens varient de plus de 28 600 \$ par année de vie gagnée à plus de 67 400 \$ par QALY gagnée.

**Tableau 8 Résultats d'analyses d'efficience recensées transposables au contexte québécois**

Références (pays)	RCUI ou RCEI	Équivalent canadien* (\$ CA de 2021)
[Chilcott <i>et al.</i> , 2017] → [Bessey <i>et al.</i> , 2019] (Royaume-Uni)	18 222 £ par QALY	35 536 \$ par QALY
[van der Ploeg <i>et al.</i> , 2019] → [van den Akker-van Marle <i>et al.</i> , 2021] (Pays-Bas)	41 300 € et 44 100 € par QALY	63 189 \$ et 67 473 \$ par QALY
[HPCGL, 2014] (Nouvelle-Zélande)	30 400 \$ NZ par année de vie gagnée	28 604 \$ par année de vie gagnée

\* Toutes les conversions en dollars canadiens de 2021 ont été réalisées en fonction de la parité des pouvoirs d'achat à l'aide de l'outil CCEMG EPPI – *Centre cost converter* disponible à l'adresse suivante : <https://eppl.ioe.ac.uk/costconversion/default.aspx>.  
Sigles et acronyme : QALY : *Quality-adjusted life year*; RCUI : ratio coût-utilité incrémental; RCEI : ratio coût-efficacité incrémental.

Le coût du test TREC est une composante importante des coûts d'un programme de dépistage du SCID et il varierait entre 4,80 \$ et 7,82 \$ canadiens courants. Le coût du test TREC recensé dans les diverses publications est détaillé dans le [tableau 9](#).

**Tableau 9 Coût du test TREC recensé dans la revue de littérature économique**

Références (pays)	Coût du test TREC	Équivalent canadien* (\$ CA de 2021)	Source
[Chilcott <i>et al.</i> , 2017] Royaume-Uni	3 à 3,50 £	5,85 à 6,83 \$	Hypothèse
[Bessey <i>et al.</i> , 2019] Royaume-Uni	3 à 3,50 £	5,85 à 6,83 \$	Hypothèse et opinions d'experts
[van der Ploeg <i>et al.</i> , 2019] (Pays-Bas)	4,71 €	7,82 \$	Opinion d'experts
[van den Akker-van Marle <i>et al.</i> , 2021] (Pays-Bas)	4,94 €	7,68 \$	Données réelles des Pays-Bas
[HPCGL, 2014] (Nouvelle-Zélande)	5,22 \$ NZ	4,80 \$	Prix indiqués par le fournisseur LabPlus
[IHE, 2016] (Canada, province de l'Alberta)	4,71 \$†	5,24 \$	Hypothèse et opinions d'experts

\* Toutes les conversions en dollars canadiens de 2021 ont été réalisées en fonction de la parité des pouvoirs d'achat à l'aide de l'outil CCEMG EPPI – *Centre cost converter* disponible à l'adresse suivante : <https://epi.ioe.ac.uk/costconversion/default.aspx>.

† Coût du test TREC calculé à partir de 259 050 \$ en coût récurrent annuel pour environ 55 000 naissances annuelles en Alberta. Sigle et acronyme : TREC : cercles d'excision des récepteurs des lymphocytes T.

Le coût incrémental du test TREC pour la détection du SCID serait significativement plus faible dans un contexte québécois, puisqu'une partie de ces coûts ont déjà été prise en considération dans le dépistage de l'amyotrophie spinale qui serait dépistée avec le même équipement et qui a reçu une recommandation positive de l'INESSS<sup>34</sup> pour l'ajout au PQDNS. Le coût du test TREC au Québec serait de 2,34 \$ par test en tenant compte de la proportion déjà prise en considération lors de l'évaluation de l'amyotrophie spinale, maladie qui serait également dépistée par PCR et par un test moléculaire.

À partir des études du tableau 8, les gains en santé anticipés avec le dépistage néonatal et le traitement précoce de cas de SCID semblent raisonnablement robustes et adéquats dans le contexte de la prise en charge au Québec. En effet, les experts consultés ont validé les hypothèses des retombées positives sur la survie des patients qui ont reçu un diagnostic et un traitement plus précoce en comparaison avec le repérage clinique et traitement plus tardif. Les coûts incrémentaux associés au dépistage du SCID dans la littérature sont probablement plus élevés que les coûts qui seraient engendrés par l'ajout de ce dépistage néonatal au Québec, puisqu'il ne s'agirait pas d'un premier dépistage moléculaire par PCR.

Pour ces raisons, si l'on devait mettre en relation l'ampleur des incréments de coûts et d'effets dans un contexte québécois, sous forme d'un RCUI ou d'un RCEI, il semble raisonnable d'anticiper un ratio similaire à ceux présentés au tableau 8 et probablement inférieur au seuil d'efficience habituellement accepté. Cette conclusion est cependant conditionnelle au fait que, au Québec, la prévalence du SCID, le taux de mortalité postgreffe, la durée de l'hospitalisation et la proportion de cas repérés par l'histoire

<sup>34</sup> [Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale.](#)

familiale sans dépistage demeurent dans les intervalles des valeurs dont on a tenu compte dans les trois études mentionnées.

### 10.3 Analyse d'impact budgétaire du dépistage néonatal du SCID

Une analyse d'impact budgétaire (AIB) visant l'ajout du dépistage du SCID au PQDNS a été réalisée dans le cadre de cette évaluation en tenant en compte des évaluations et recommandations précédentes.

L'AIB prend en considération les coûts liés au dépistage néonatal moléculaire à partir de matériel génétique pour diagnostiquer le SCID par PCR en temps réel. Les coûts présentés correspondent à un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système public de soins de santé et de services sociaux, sans actualisation et avec une approche épidémiologique. L'AIB se décline en trois parties : la situation actuelle (repérage clinique des cas de SCID), la nouvelle situation (dépistage néonatal des cas de SCID) et l'impact net, soit la différence entre ces scénarios. Les détails de l'analyse d'AIB et les intrants employés sont présentés à l'annexe H ([tableau H5](#)).

#### Population cible

Sur la base des données de l'Institut de la statistique du Québec, environ 83 500 naissances sont prévues annuellement au Québec au cours des trois prochaines années. Compte tenu du taux de participation de 97,6 % au dépistage néonatal, environ 81 500 nouveau-nés participeraient au dépistage néonatal chaque année. Pour tenir compte des nouveau-nés non participants au PQDNS, le nouveau scénario serait composé du dépistage néonatal du SCID pour les participants au Programme et d'une portion de la situation actuelle (2,4 % de repérage clinique).

Sur la base de la prévalence de 1 cas de SCID sur 38 000 naissances, calculé par l'INESSS à partir des bases de données médico-administratives du Québec, 29,2 nouveau-nés en moyenne auront un test positif au dépistage néonatal du SCID chaque année. Parmi ces bébés, 2,2 nouveau-nés atteints de SCID seraient suivis par le réseau de santé et de services sociaux (RSSS) annuellement. Et pour 27 d'entre eux, il s'agirait de lymphopénie à lymphocytes T (LLT) non SCID et de faux positifs. Ces 27 cas nécessiteraient tout de même une *référence* en immunologie pédiatrique où le spécialiste demanderait un test de confirmation diagnostique par cytométrie de flux. Selon les experts consultés, plusieurs cas de LLT non SCID repérés par le dépistage néonatal auront probablement besoin de soins. Pouvoir intervenir plus tôt pour ces cas est considéré comme un avantage par les experts consultés plutôt qu'un effet secondaire néfaste du dépistage. Étant donné l'hétérogénéité observée des cas de LLT non SCID, toute consommation de ressources au-delà des deux consultations permettant de confirmer qu'il ne s'agissait pas du SCID a été exclue. En se basant sur les valeurs prédictives positives rapportées au [tableau 2](#) de la section 4.3 et en retirant deux études, soit Baekvad-Hansen et ses collaborateurs [2021] qui n'ont repéré aucun vrai positif ainsi que Strand et ses collaborateurs [2020] qui utilisaient un test de deuxième intention, la valeur prédictive positive moyenne de 8,1 % a été calculée à partir de 10 études et retenue lors de l'analyse principale. En d'autres termes, pour chaque vrai cas de SCID

reconnu par le dépistage, ce serait 12,3 cas de LLT non SCID et faux positifs qui seraient également repérés par le dépistage néonatal du SCID.

Pour les cas de SCID, il a été considéré qu'il y aurait une confirmation du diagnostic par le test de cytométrie de flux, un test génétique pour déterminer le défaut génétique observé ainsi qu'une évaluation génétique familiale<sup>35</sup>. Concernant le traitement du SCID, il y a un consensus dans la littérature économique voulant que les coûts de la greffe précoce soient moindres que les coûts d'une greffe plus tardive [van den Akker-van Marle *et al.*, 2021; Bessey *et al.*, 2019; van der Ploeg *et al.*, 2019; Chilcott *et al.*, 2017; Gardulf *et al.*, 2017; HPCGL, 2014].

**Tableau 10 Coût d'une greffe précoce et d'une greffe tardive recensé dans la revue de littérature économique**

Références (pays)	Greffe précoce	Greffe tardive	Variation (%)
[Chilcott <i>et al.</i> , 2017] → [Bessey <i>et al.</i> , 2019 (Royaume-Uni)]	128 363 £	231 186 £	- 44 %
[van der Ploeg <i>et al.</i> , 2019] → [van den Akker-van Marle <i>et al.</i> , 2021] (Pays-Bas)	269 000 €	456 400 €	- 41 %
[HPCGL, 2014] (Nouvelle-Zélande)	70 194 \$ NZ	254 938 \$ NZ	- 72 %
[Gardulf <i>et al.</i> , 2017] (Suède)	301 832 €	423 642 €	- 29 %

Pour illustrer cet effet, la réduction moyenne des coûts de 47 %, calculée à partir des coûts du traitement tardif et du traitement précoce des études du [tableau 10](#), a été employée pour estimer la réduction des coûts de la greffe dans le cas du dépistage néonatal du SCID. Cette réduction des coûts est liée à la durée moindre des hospitalisations et à la baisse d'intensité des services, p. ex. la réduction du temps passé en unité de soins intensifs.

Lors de consultations avec les responsables du PQDNS, la présence de synergies importantes entre le dépistage de l'amyotrophie spinale, du SCID et de l'agammaglobulinémie liée à l'X (XLA) a été rapportée. En tenant compte de la prévalence de ces maladies, 80 % des cas dépistés par PCR seraient des cas d'amyotrophie spinale, environ 17 % seraient attribuables au SCID et moins de 3 % la XLA, une maladie qui n'a pas été évaluée pour un ajout éventuel au Programme. Conséquemment, 20 % des coûts dont on n'a pas tenu compte lors de l'évaluation initiale du dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale ont été examinés dans la présente évaluation.

<sup>35</sup> Hypothèse considérée dans les évaluations précédentes portant sur des maladies autosomales récessives telles que les erreurs innées du métabolisme où de deux à neuf personnes seront soumises à un test génétique à la suite de la confirmation d'un défaut génétique.

Le [tableau 11](#) présente le nombre de cas de SCID pour la situation actuelle (repérage clinique) et le nouveau scénario (dépistage néonatal) ainsi que le nombre de tests utilisés.

**Tableau 11 Nombre attendu de cas et de tests nécessaires pour le dépistage néonatal du SCID au Québec, sur trois ans**

	Référence	Description	An 1	An 2	An 3	Total
Situation actuelle (repérage clinique)	(1)	Cas SCID repérés cliniquement*	1,7	2,2	2,2	6,1
Nouveau scénario (dépistage néonatal)	(2)	Tests 1 <sup>re</sup> intention (test TREC)	81 500	81 500	81 500	244 500
	(3)	Cas de SCID dépistés et suivis	2,2	2,2	2,2	6,6
	(4)	LLT non SCID et faux positifs	27,0	27,0	27,0	81,1
	(5) = (3) + (4)	Tests de confirmation (cytométrie de flux)	29,2	29,2	29,2	87,7
Impact net	(6) = (3) – (1)	Cas SCID dépistés vs cas repérés cliniquement	0,5 <sup>†</sup>	0,0	0,0	0,5
	(7) = (4)	LLT non SCID et faux positifs	27,0	27,0	27,0	81,1

\* Exclut les nouveau-nés décédés prématurément sans établissement du diagnostic de SCID et estime que 10 % des diagnostics sont établis rapidement compte tenu d'un historique familial [Bessey *et al.*, 2019; Chilcott *et al.*, 2017; HPCGL, 2014].

† La différence provient du 1<sup>er</sup> moment d'apparition des symptômes et du délai pour obtenir un diagnostic SCID. Tiré de [Juth, 2019].

Sigles et acronyme : LLT : lymphopénie à lymphocytes T; SCID : déficit immunitaire combiné sévère; TREC : cercles d'excision des récepteurs des lymphocytes T.

### 10.3.1 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

L'introduction du dépistage néonatal du SCID pourrait engendrer des coûts bruts d'environ de 2,3 M\$ sur trois ans. La majorité des coûts bruts proviennent de frais pour le centre fiduciaire, responsable du PQDNS. Le tableau 12 présente l'impact brut du nouveau scénario de dépistage néonatal du SCID au Québec, sur trois ans.

**Tableau 12 Impact budgétaire brut du dépistage néonatal du SCID au Québec**

	Description	An 1	An 2	An 3	Total
<b>Impact brut* (nouveau scénario, dépistage néonatal)</b>					
Dépistage (centre fiduciaire)	Non récurrents (frais de démarrage, achat d'équipement)	654 000 \$	0 \$	0 \$	654 000 \$
	Récurrents (tests de TREC†, contrats d'entretien et main-d'œuvre supplémentaire)	247 000 \$	247 000 \$	247 000 \$	741 000 \$
Post-dépistage pour tous les tests positifs au dépistage	Consultation auprès de professionnels de la santé, tests de confirmation	28 000 \$	28 000 \$	28 000 \$	84 000 \$
Pour les cas de SCID confirmés	Évaluation génétique	3 000 \$	3 000 \$	3 000 \$	9 000 \$
	Suivi prégreffe et HSCT	257 000 \$	259 000 \$	259 000 \$	775 000 \$
	Suivi en immunologie	2 000 \$	3 000 \$	3 000 \$	8 000 \$
<b>Total impact brut</b>		<b>1 191 000 \$</b>	<b>540 000 \$</b>	<b>540 000 \$</b>	<b>2 271 000 \$</b>
Nombre de cas de SCID dépistés		2,2	2,2	2,2	6,6
Nombres de cas de LLT non SCID et faux positifs		27,0	27,0	27,0	81,1

\* Nombres présentés arrondis aux milliers.

† Coût du test TREC évalué à 2,34 \$ par test compte tenu de la proportion déjà prise en considération lors de l'évaluation de l'amyotrophie spinale.

Sigles et acronyme : HSCT : transplantation de cellules souches hématopoïétiques; LLT : lymphopénie à lymphocytes T; SCID : déficit immunitaire combiné sévère; TREC : cercles d'excision des récepteurs des lymphocytes T.

Les coûts du scénario actuel par repérage clinique, présentés dans le [tableau 13](#), sont évalués à 1,34 M \$ sur trois ans.

**Tableau 13 Scénario actuel du repérage clinique du SCID au Québec**

	Description	An 1	An 2	An 3	Total
<b>Scénario actuel*, repérage clinique</b>					
Repérage clinique	Recherche diagnostique, consultation auprès de professionnels de la santé, tests de confirmation	8 000 \$	11 000 \$	11 000 \$	30 000 \$
Pour les cas de SCID confirmés	Évaluation génétique	2 000 \$	3 000 \$	3 000 \$	8 000 \$
	Suivi prégreffe et HSCT	363 000 \$	464 000 \$	464 000 \$	1 291 000 \$
	Suivi en immunologie	2 000 \$	2 000 \$	3 000 \$	7 000 \$
<b>Total scénario actuel</b>		<b>375 000 \$</b>	<b>480 000 \$</b>	<b>481 000 \$</b>	<b>1 336 000 \$</b>
Cas de SCID repérés cliniquement		1,7	2,2	2,2	6,1

\* Nombres présentés arrondis aux milliers.

Sigles : HSCT : transplantation de cellules souches hématopoïétiques; SCID : déficit immunitaire combiné sévère.

Le [tableau 14](#) présente l'impact net, soit la différence entre le nouveau scénario (dépistage néonatal) et la situation actuelle (repérage clinique) du SCID au Québec sur

trois ans. L'impact net total est évalué à environ 935 000 \$ sur trois ans, dont plus de 650 000 \$ pour le dépistage (centre fiduciaire) en frais non récurrents qui comprennent les frais de démarrage et l'achat d'équipements. Les frais récurrents annuels sont évalués à 247 000 \$ pour le test du SCID et les contrats d'entretien.

**Tableau 14 Impact budgétaire net du dépistage néonatal du SCID au Québec sur trois ans**

	Description	An 1	An 2	An 3	Total
<b>Impact net* (nouveau scénario – scénario actuel)</b>					
Dépistage	Non récurrents (frais de démarrage, achat d'équipement)	654 000 \$	0 \$	0 \$	654 000 \$
	Récurrents (tests de TREC, contrats d'entretien et main-d'œuvre supplémentaire)	247 000 \$	247 000 \$	247 000 \$	741 000 \$
Post-dépistage ou repérage clinique	Consultation auprès de professionnels de la santé, tests de confirmation	20 000 \$	17 000 \$	17 000 \$	54 000 \$
Pour les cas de SCID confirmés	Évaluation génétique	1 000 \$	0 \$	0 \$	1 000 \$
	Suivi prégreffe et HSCT	(106 000 \$)	(205 000 \$)	(205 000 \$)	(516 000 \$)
	Suivi en immunologie	0 \$	1 000 \$	0 \$	1 000 \$
<b>Total impact net (nouveau scénario – scénario actuel)</b>		<b>816 000 \$</b>	<b>60 000 \$</b>	<b>59 000 \$</b>	<b>935 000 \$</b>
Analyses de sensibilité probabilistes			Borne inférieure <sup>†</sup>		330 000 \$
			Borne supérieure <sup>†</sup>		1 555 000 \$

\* Nombres présentés arrondis aux milliers.

† Bornes correspondant à un intervalle de confiance à 95 %.

Sigles et acronyme : HSCT : transplantation de cellules souches hématopoïétiques; SCID : déficit immunitaire combiné sévère; TREC : cercles d'excision des récepteurs des lymphocytes T.

La réduction des coûts de traitement – suivi prégreffe et HSCT – compenserait partiellement l'impact net de l'ajout du SCID au PQDNS en couvrant 37 % de l'impact net auprès du programme de dépistage (coûts non récurrents et récurrents).

### Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité probabilistes ont été effectuées afin de caractériser l'incertitude associée aux intrants cliniques et économiques à l'aide de simulations de Monte-Carlo comprenant 10 000 itérations. Les données démographiques (nombre mensuel de naissances), la prévalence de la maladie, l'âge moyen au diagnostic, les coûts des tests, les coûts des greffes, l'ampleur de la réduction des coûts pour une greffe précoce ainsi que les coûts associés aux consultations auprès de professionnels de la santé sont les principaux paramètres qui ont varié dans ces analyses. Les intrants et les distributions employées sont présentés au [tableau H5](#) de l'annexe H.

Il est estimé que l'impact net sur trois ans pourrait se situer, dans plus de 95 % des cas, entre 330 000 \$ et 1 555 000 \$. Le nombre de LLT non SCID et de faux positifs dépistés établi à 12,3 par cas réel de SCID (vrai positif) se situe entre 4,9 et 82,3 selon un

intervalle de confiance à 95 %. Le nombre de vrais positifs de SCID établi à 2,2 par année fluctue entre 1,5 et 3,1 selon ce même intervalle.

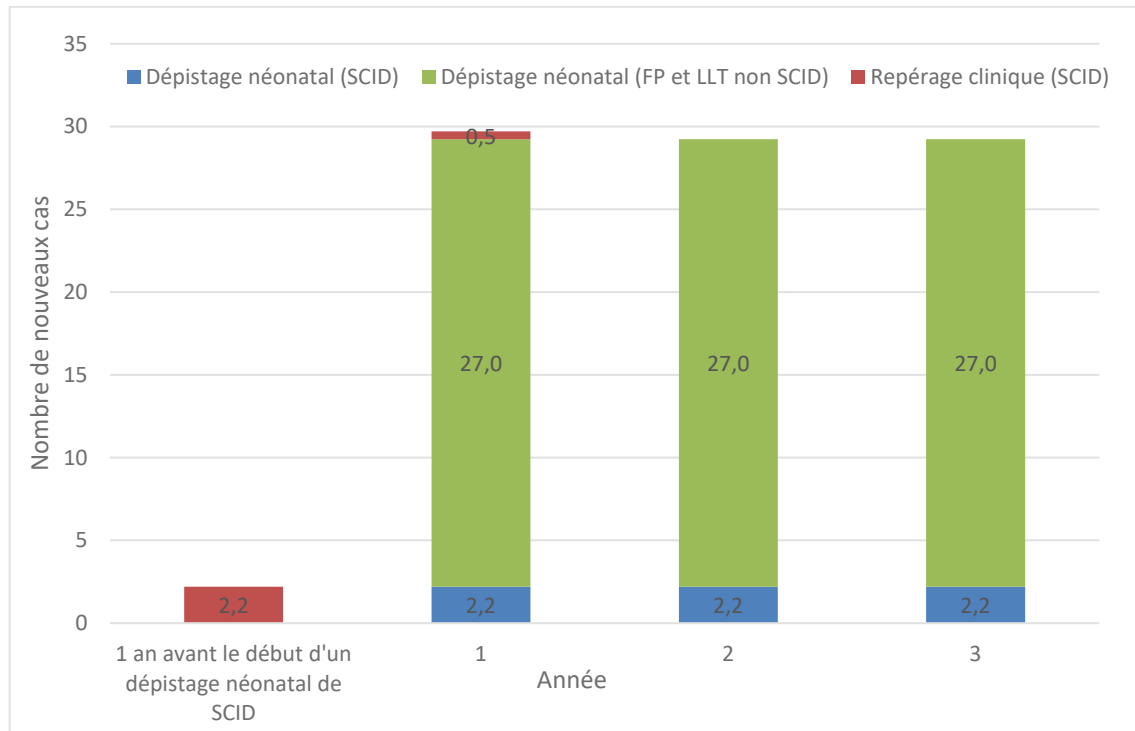
### **10.3.2 Limites de l'analyse d'impact budgétaire**

L'AIB n'est pas exempte d'incertitude. La recommandation positive du premier dépistage néonatal moléculaire à partir de matériel génétique au niveau populationnel a été faite récemment lors de l'évaluation de la pertinence de l'ajout de l'amyotrophie spinale au PQDNS par l'INESSS. Advenant une recommandation favorable pour le dépistage du SCID, cela constituerait le deuxième au Québec. Dans un contexte de rareté relative d'équipements et de fournitures de laboratoire en temps de crise sanitaire mondiale, les prix pourraient être rehaussés de manière importante et affecter l'efficacité d'une telle intervention ainsi que son impact net malgré une synergie significative avec d'autres maladies qui nécessitent la même infrastructure. La méthodologie employée pour séparer les coûts entre les pathologies à évaluer et la séquence d'évaluation peut influencer sur les résultats.

La capacité actuelle du RSSS n'a pas été évaluée dans cette analyse, mais selon l'opinion d'experts, les services médicaux en immunologie pédiatrique devraient être obtenus en temps opportun.

L'AIB évalue habituellement l'impact de l'introduction d'une nouvelle modalité thérapeutique (p. ex. nouveau médicament ou nouvelle intervention) en remplacement d'une autre modalité. Cette substitution ne peut pas se produire instantanément dans le cas du dépistage néonatal qui remplacerait le repérage clinique. En effet, si le dépistage néonatal devait commencer à une date donnée, des cas de SCID repérés cliniquement et des cas de SCID identifiés par le dépistage se chevaucheraient durant la première moitié de la première année, comme illustré à la [figure 1](#) ci-dessous.

**Figure 1**      **Changement de paradigme et chevauchement des clientèles**



Sigles : FP : faux positif; LLT : lymphopénie à lymphocytes T; SCID : déficit immunitaire combiné sévère.

L'effet dominant à anticiper concerne les LLT non SCID et les faux positifs qui représentent 12,3 fois plus de consultations dans les centres de référence en immunologie pédiatrique que les cas de SCID qui seront repérés par le dépistage. Un autre effet qu'il est important de considérer est le changement de temporalité de consommation des services médicaux offerts qui aurait lieu plus tôt pour les nouveau-nés soumis au dépistage. Si le SCID devait être ajouté au PQDNS, le changement de temporalité décrit plus haut affecterait également les cas de LLT non SCID en devançant leur moment de consommation des services. Selon les experts consultés, les cas de LLT non SCID repérés par le dépistage néonatal auraient nécessité éventuellement une prise en charge par des immunologues pédiatriques. L'exclusion de l'AIB des traitements associés aux cas non SCID constitue une limite à l'interprétation de l'impact net de l'ajout de cette maladie au PQDNS. Toutefois, avec ou sans le dépistage, ces prises en charge et traitements auraient probablement été assurés avec le temps. Sans actualisation dans l'AIB, cette différence tend vers le zéro. C'est pourquoi l'analyse employée ici ne tient pas compte des coûts du suivi qui sont associés à ces patients non atteints du SCID.

Enfin, il y a une incertitude relativement à la prévalence réelle du SCID au Québec, au nombre réel de faux positifs et de cas LLT non SCID qui pourraient être repérés par le dépistage – lié à la valeur seuil qui sera employée. De plus, le nombre de nouveau-nés avec un historique familial et le nombre de décès de bébés qui n'ont pas reçu un diagnostic précis, qui pouvaient potentiellement être des cas de SCID, demeurent incertains. Pour ces raisons, il pourrait être pertinent de valider ultérieurement les hypothèses formulées avec des données collectées en contexte réel de soins comme

dans l'étude des Pays-Bas [van den Akker-van Marle *et al.*, 2021]. Par exemple, si le dépistage néonatal du SCID permettait de réduire le nombre de décès de bébés sans diagnostic précis, la présente AIB sous-estimerait le nombre de cas et les impacts de l'ajout du dépistage néonatal du SCID au Programme. En d'autres termes, si la prévalence de la maladie était plus élevée que celle estimée à partir des données médico-administratives du Québec ou si le décès de bébés atteints du SCID avant l'obtention d'un diagnostic se confirmait, l'estimation du nombre de cas de SCID qui pourraient bénéficier du dépistage néonatal serait plus importante.

### **Points saillants**

Sur la base des cinq analyses d'efficience les plus transférables au contexte québécois réalisées au Royaume-Uni, aux Pays-Bas et en Nouvelle-Zélande, le dépistage néonatal du SCID serait associé à une augmentation des coûts et des gains de santé (années de vie gagnées et QALY).

Toute chose étant égale par ailleurs, les ratios d'efficience obtenus seraient vraisemblablement inférieurs aux seuils d'efficience habituellement acceptés.

Des incertitudes persistent néanmoins concernant la prévalence réelle du SCID au Québec, le nombre réel de faux positifs et de cas de LLT non SCID qui pourraient être repérés par le dépistage, le nombre de nouveau-nés avec un historique familial et le nombre de décès de bébés sans diagnostic précis lié au SCID.

En tenant compte du fait qu'une proportion des coûts liés au dépistage du SCID serait partagée avec ceux du dépistage de l'amyotrophie spinale, l'analyse d'impact budgétaire suggère que l'ajout du SCID à la plateforme de dépistage néonatal sanguin pourrait entraîner des dépenses additionnelles d'environ 935 000 \$ sur 3 ans.

## CONSTATS FINAUX

L'intégration de l'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles issues du processus d'évaluation a permis de formuler les constats suivants.

### Un pronostic sombre chez les enfants non traités :

- Le SCID regroupe un ensemble de maladies héréditaires très sévères qui se manifestent habituellement au cours des premiers mois de vie par des conditions et signes non spécifiques.
- Tous les enfants non traités atteints d'un SCID ont un pronostic sombre et décèdent le plus souvent avant l'âge de un à deux ans.

### Une prise en charge urgente nécessaire :

- Une suspicion de SCID devrait être considérée comme une condition clinique urgente, et la réduction de l'errance diagnostique est importante pour obtenir un traitement le plus rapidement possible. Le diagnostic en temps opportun constitue un enjeu critique pour les nouveau-nés atteints.

### Des traitements sont disponibles :

- Il existe différents traitements de soutien qui prolongent la survie ainsi que des traitements curatifs, dont le traitement de référence est la transplantation de cellules souches hématopoïétiques.
- Selon un consensus d'experts, le traitement curatif serait plus efficace lorsque la transplantation est réalisée avant l'âge de 3,5 mois et si l'enfant n'a pas développé d'infection préalable.

### Un test de dépistage fiable et validé existe :

- Le test TREC aurait le potentiel d'améliorer la détection du SCID avant que le bébé ne contracte une infection.
- La sensibilité du test TREC pour le dépistage du SCID est très élevée, la spécificité et le taux de *référence* sont plutôt variables alors que la valeur prédictive positive est généralement faible.
- L'identification par le test TREC de lymphopénies à lymphocytes T non SCID confirme l'importance de l'établissement d'une valeur seuil adaptée à la population afin de limiter ces cas qui seraient beaucoup plus nombreux que les cas de SCID.

### Un dépistage sécuritaire :

- Des risques psychosociaux liés à la détection de faux positifs existent, comme dans tout autre dépistage néonatal, mais les tests imposés aux bébés qui présentent un résultat faux positif au dépistage ne sont généralement pas très invasifs.

#### Une offre de dépistage équitable et une plateforme multifonctionnelle :

- En contexte d'incertitude concernant la prévalence réelle du SCID au Québec, une offre de dépistage à tous les nouveau-nés québécois semble un choix équitable.
- Une fois installée, la plateforme de PCR quantitatif requise pour ce test pourrait servir au dépistage d'autres maladies. Les ressources humaines et matérielles nécessaires pour réaliser le test du SCID seraient potentiellement les mêmes que celles qui servent au dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale, laquelle a reçu une recommandation favorable de l'INESSS.

#### Un ratio d'efficacité inférieur aux seuils acceptés :

- Selon les résultats des analyses d'efficacité recensées dans la littérature, lesquels ont été jugés transférables au contexte clinique québécois, le dépistage néonatal du SCID serait associé à des ratios d'efficacité (ratio coût-efficacité incrémental ou ratio coût-utilité incrémental) inférieurs aux seuils d'efficacité habituellement acceptés.
- L'ajout du SCID à la plateforme du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin pourrait entraîner des dépenses additionnelles de 935 000 \$ sur 3 ans.
- Le traitement précoce par rapport au traitement tardif du SCID serait associé à une baisse importante d'utilisation de plateaux techniques coûteux comme les soins intensifs.

## PROCESSUS DÉLIBÉRATIF

L'ensemble des constats présentés ci-haut ont fait l'objet de discussions et de délibération avec les membres des comités délibératifs en dépistage des maladies chroniques et en analyses de biologie médicale (voir pages liminaires). Le processus délibératif entourant la pertinence d'introduire le dépistage néonatal du déficit immunitaire combiné sévère (SCID) au Québec s'est déroulé en deux étapes.

Lors d'une première réunion, la problématique de santé, la performance, l'efficacité, l'innocuité du test de dépistage du SCID ainsi que la perspective des experts et d'une représentante d'association ont été partagées avec les membres des comités délibératifs afin de statuer sur la pertinence clinique du dépistage du SCID. La revue rapide de la littérature portant sur les aspects organisationnels et économiques du dépistage néonatal de ce déficit immunitaire a également été présentée dans le cadre de cette réunion.

Lors d'une seconde réunion, l'analyse critique de la littérature économique sur le test de dépistage du SCID, comprenant la transposition des résultats d'efficience au contexte québécois et l'analyse d'impact budgétaire, a été partagée avec les membres du Comité délibératif permanent (CDP) - Approches diagnostiques et dépistage (comité issu de la fusion des deux précédents comités) pour la délibération sur les constats économiques et la délibération globale sur le dossier.

### **Position des comités délibératifs**

Au terme de la première série d'échanges, les membres des comités délibératifs ont reconnu, à l'unanimité, la pertinence clinique du test de dépistage du SCID. Les membres ont admis que ce dépistage répond aux principaux critères de pertinence clinique – maladie grave, histoire naturelle connue, période sans symptôme, disponibilité d'un test de dépistage et d'un test diagnostique, disponibilité d'un traitement et innocuité du dépistage – et, dans l'ensemble, ils estiment que les avantages surpassent les risques. Parmi les enjeux, la question d'un dépistage universel plutôt qu'un dépistage sélectif chez les Premières Nations, Métis et Inuits a été soulevée d'un point de vue économique. Toutefois, puisque la prévalence du SCID est incertaine, autant pour la population totale du Québec que pour ces sous-populations, les membres ont conclu qu'en contexte d'incertitude il était impossible de faire un dépistage sélectif sans entraîner de discrimination, et ce, tant que la prévalence réelle ne sera pas connue. Une réévaluation pourrait être envisagée si des données probantes sur la prévalence devenaient disponibles. Il a par ailleurs été admis lors de cette première rencontre que les résultats d'analyses coût-efficacité majoritairement encourageants relevés dans la littérature soutenaient la pertinence d'effectuer une analyse plus approfondie de la preuve économique en contexte québécois pour le dépistage néonatal universel du SCID. Il a ainsi été convenu qu'une analyse critique de la littérature serait d'abord effectuée par l'équipe d'économistes de l'INESSS, suivie d'une analyse d'impact budgétaire.

Lors d'une seconde réunion, la présentation de l'aspect économique du dépistage a soulevé quelques questions, notamment des demandes de précisions méthodologiques sur les QALY gagnées, sur les nombres de l'analyse d'impact budgétaire, des clarifications relativement à la capacité du RSSS et sur des seuils d'efficacité acceptables. Au terme de cette deuxième série d'échanges délibératifs, les membres du CDP- Approches diagnostiques et dépistage n'ont soulevé aucune objection concernant les constats économiques proposés, et tous les membres ont exprimé leur accord avec la recommandation d'ajouter le dépistage du SCID à la plateforme sanguine du Programme québécois de dépistage néonatal. Un membre a souligné l'importance de ce dépistage pour réduire le fardeau des parents et du système de santé, puisque les bébés atteints du SCID deviennent très malades et ont besoin de beaucoup de soins lorsque le diagnostic est établi seulement après l'apparition des signes cliniques.

## RECOMMANDATION

À la lumière de l'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles colligées, des constats présentés et du processus de délibération suivi, l'INESSS recommande l'ajout du dépistage du déficit immunitaire combiné sévère à la plateforme sanguine du Programme québécois de dépistage néonatal, en tenant compte des considérations suivantes :

- La nécessité pour le centre fiduciaire d'établir des normes de performance pour ce test et une valeur seuil du test TREC qui serait adaptée à la population afin de limiter le repérage de lymphopénies à lymphocytes T non SCID.
- La divulgation de découvertes fortuites incurables parfois identifiées par le test TREC, comme l'ataxie télangiectasie, devrait être encadrée.
- Les nouveau-nés prématurés ainsi que ceux admis aux unités de soins intensifs néonataux devraient également être soumis au dépistage avant leur congé de l'hôpital, et un algorithme spécifique pour ces bébés devrait être élaboré.
- L'administration du vaccin vivant atténué bacille Calmette-Guérin (BCG) contre la tuberculose aux nouveau-nés des communautés du Nunavik devrait être reportée de quelques semaines pour permettre l'obtention des résultats du dépistage du SCID.
- La diffusion d'information sur la maladie et sur le test de dépistage devrait être favorisée pour atténuer la crainte d'un dépistage de nature moléculaire dans la population générale, et en particulier chez les futurs parents.

## RÉFÉRENCES

- ACHDNC. EVIDENCE REVIEW: Severe Combined Immunodeficiency (SCID) préparé for Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children. États-Unis : ACHDNC; 2009a. 29 avril 2009. Disponible à : <https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/previous-nominations/scid-external-evidence-review-report.pdf>.
- ACHDNC. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency. A Summary of the Evidence and Advisory Committee Decision. 2009b.
- Adams SP, Rashid S, Premachandra T, Harvey K, Ifederu A, Wilson MC, Gaspar HB. Screening of neonatal UK dried blood spots using a duplex TREC screening assay. *Journal of Clinical Immunology* 2014;34(3):323-30.
- Adatia A, Ling L, Chakraborty P, Brick L, Brager R. Neonatal abstinence syndrome is a potential cause of low TREC copy number. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2021;17(1):115.
- AHS. Alberta's NMS Program 2019 panel expansion evaluation summary. 2020.
- Aiuti A, Roncarolo MG, Naldini L. Gene therapy for ADA-SCID, the first marketing approval of an ex vivo gene therapy in Europe: paving the road for the next generation of advanced therapy medicinal products. *EMBO molecular medicine* 2017;9(6):737-40.
- Al-Mousa H, Al-Dakheel G, Jabr A, Elbadaoui F, Abouelhoda M, Baig M, et al. High Incidence of Severe Combined Immunodeficiency Disease in Saudi Arabia Detected Through Combined T Cell Receptor Excision Circle and Next Generation Sequencing of Newborn Dried Blood Spots. *Frontiers in Immunology* 2018;9:782.
- Alessandrini M, Krause KH, Speck RF, Pepper MS. Transplantation of gene-modified haematopoietic stem cells: Application and clinical considerations. *S Afr Med J* 2019;109(8b):64-9.
- Amatuni GS, Currier RJ, Church JA, Bishop T, Grimbacher E, Nguyen AA, et al. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency and T-cell Lymphopenia in California, 2010-2017. *Pediatrics* 2019;143(2)
- Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Costea I. Guiding policy decisions for genetic screening: developing a systematic and transparent approach. *Public Health Genomics* 2011;14(1):9-16.
- Antoine C, Müller S, Cant A, Cavazzana-Calvo M, Veys P, Vossen J, et al. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968–99. *The Lancet* 2003;361(9357):553-60.
- Argudo-Ramírez A, Martín-Nalda A, González de Aledo-Castillo JM, López-Galera R, Marín-Soria JL, Pajares-García S, et al. Newborn Screening for SCID. Experience in Spain (Catalonia). *Int J Neonatal Screen* 2021;7(3)

- Argudo-Ramirez A, Martin-Nalda A, Marin-Soria JL, Lopez-Galera RM, Pajares-Garcia S, Gonzalez de Aledo-Castillo JM, et al. First Universal Newborn Screening Program for Severe Combined Immunodeficiency in Europe. Two-Years' Experience in Catalonia (Spain). *Frontiers in Immunology* 2019;10:2406.
- ASCI. ASCIA-TAPID Consensus Guideline: Diagnosis, management and transplantation of severe combined immunodeficiency (SCID) in Australia and New Zealand [site Web]. Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy; 2019 (consulté le 7 juin 2021).
- Atkins AE, Cogley MF, Baker MW. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency: Do Preterm Infants Require Special Consideration? *Int J Neonatal Screen* 2021;7(3)
- Audrain M et Thomas C. Neonatal Screening for SCID: The French Experience. *Int J Neonatal Screen* 2021;7(3)
- Audrain MAP, Leger AJC, Hemont CAF, Mirallie SM, Cheillan D, Rimbart MGM, et al. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency: Analytic and Clinical Performance of the T Cell Receptor Excision Circle Assay in France (DEPISTREC Study). *J Clin Immunol* 2018;38(7):778-86.
- Bækvad-Hansen M, Adamsen D, Bybjerg-Grauholm J, Hougaard DM. Implementation of SCID Screening in Denmark. *Int J Neonatal Screen* 2021;7(54)
- Baker MW, Grossman WJ, Laessig RH, Hoffman GL, Brokopp CD, Kurtycz DF, et al. Development of a routine newborn screening protocol for severe combined immunodeficiency. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2009;124(3):522-7.
- Barbaro M, Ohlsson A, Borte S, Jonsson S, Zetterstrom RH, King J, et al. Newborn Screening for Severe Primary Immunodeficiency Diseases in Sweden-a 2-Year Pilot TREC and KREC Screening Study. *Journal of Clinical Immunology* 2017;37(1):51-60.
- BazianLtd. Screening for severe combined immunodeficiency - External review against programme appraisal criteria for the UK National Screening Committee. UK : 2012. Juin 2012. Disponible à : <https://legacyscreening.phe.org.uk/scid>.
- Benhsaien I, Ailal F, El Bakkouri J, Jeddane L, Ouair H, Admou B, et al. Clinical and Immunological Features of 96 Moroccan Children with SCID Phenotype: Two Decades' Experience. *Journal of Clinical Immunology* 2021;41(3):631-8.
- Berg JS, Agrawal PB, Bailey DB, Jr., Beggs AH, Brenner SE, Brower AM, et al. Newborn Sequencing in Genomic Medicine and Public Health. *Pediatrics* 2017;139(2)
- Bessey A, Chilcott J, Leaviss J, de la Cruz C, Wong R. A Cost-Effectiveness Analysis of Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in the UK. *Int J Neonatal Screen* 2019;5(3):28.
- Bifsha P, Leiding JW, Pai SY, Colamartino ABL, Hartog N, Church JA, et al. Diagnostic assay to assist clinical decisions for unclassified severe combined immune deficiency. *Blood Adv* 2020;4(12):2606-10.

- Biggs CM, Haddad E, Issekutz TB, Roifman CM, Turvey SE. Newborn screening for severe combined immunodeficiency: a primer for clinicians. *CMAJ Canadian Medical Association Journal* 2017;189(50):E1551-E7.
- Blom M, Bredius RGM, Jansen ME, Weijman G, Kemper EA, Vermont CL, et al. Parents' Perspectives and Societal Acceptance of Implementation of Newborn Screening for SCID in the Netherlands. *Journal of Clinical Immunology* 2021a;41(1):99-108.
- Blom M, Bredius RGM, Weijman G, Dekkers E, Kemper EA, van den Akker-van Marle ME, et al. Introducing Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID) in the Dutch Neonatal Screening Program. *Int* 2018;4(4):40.
- Blom M, Pico-Knijnenburg I, Imholz S, Vissers L, Schulze J, Werner J, et al. Second Tier Testing to Reduce the Number of Non-actionable Secondary Findings and False-Positive Referrals in Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2021b;
- Blom M, Pico-Knijnenburg I, Sijne-van Veen M, Boelen A, Bredius RGM, van der Burg M, Schielen P. An evaluation of the TREC assay with regard to the integration of SCID screening into the Dutch newborn screening program. *Clinical Immunology* 2017;180:106-10.
- Blom M, Schoenaker MHD, Hulst M, de Vries MC, Weemaes CMR, Willemsen M, et al. Dilemma of Reporting Incidental Findings in Newborn Screening Programs for SCID: Parents' Perspective on Ataxia Telangiectasia. *Front Immunol* 2019;10:2438.
- Blom M, Zetterström RH, Stray-Pedersen A, Gilmour K, Gennery AR, Puck JM, van der Burg M. Recommendations for uniform definitions used in newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2021c;
- Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(5):1186-205.e1-78.
- Borte S, von Döbeln U, Fasth A, Wang N, Janzi M, Winiarski J, et al. Neonatal screening for severe primary immunodeficiency diseases using high-throughput triplex real-time PCR. *Blood* 2012;119(11):2552-5.
- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol* 2020;40(1):66-81.
- Boyarchuk O, Yarema N, Kinash M, Chornomydz I. Newborn screening for severe combined immunodeficiency: clinical and cost-effectiveness approaches. *Pol Merkur Lekarski* 2021;49(289):80-3.
- Brown L, Xu-Bayford J, Allwood Z, Slatter M, Cant A, Davies EG, et al. Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening. *Blood* 2011;117(11):3243-6.

- Buchbinder D, Walter JE, Butte MJ, Chan WY, Chitty Lopez M, Dimitriades VR, et al. When Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID) with T Cell Receptor Excision Circles Is Not SCID: a Case-Based Review. *Journal of Clinical Immunology* 2021;41(2):294-302.
- Buelow BJ, Verbsky JW, Routes JM. Newborn screening for SCID: lessons learned. *Expert Rev Hematol* 2016;9(6):579-84.
- Burns H, Collins A, Marsden P, Flood TJ, Slatter MA, Booth C, et al. Severe Combined Immunodeficiency (SCID)—the Irish Experience. *Journal of Clinical Immunology* 2021;
- Chan A, Scalchunes C, Boyle M, Puck JM. Early vs. delayed diagnosis of severe combined immunodeficiency: a family perspective survey. *Clinical Immunology* 2011a;138(1):3-8.
- Chan K, Davis J, Pai SY, Bonilla FA, Puck JM, Apkon M. A Markov model to analyze cost-effectiveness of screening for severe combined immunodeficiency (SCID). *Mol Genet Metab* 2011b;104(3):383-9.
- Chan K et Puck JM. Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(2):391-8.
- Charrier S, Lagresle-Peyrou C, Poletti V, Rothe M, Cédrone G, Gjata B, et al. Biosafety Studies of a Clinically Applicable Lentiviral Vector for the Gene Therapy of Artemis-SCID. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2019;15:232-45.
- Chase NM, Verbsky JW, Routes JM. Newborn screening for SCID: three years of experience. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1238:99-105.
- Chien Y-H, Yu H-H, Lee N-C, Ho H-C, Kao S-M, Lu M-Y, et al. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in Taiwan. *Int* 2017;3(3):16.
- Chien YH, Chiang SC, Chang KL, Yu HH, Lee WI, Tsai LP, et al. Incidence of severe combined immunodeficiency through newborn screening in a Chinese population. *Journal of the Formosan Medical Association* 2015;114(1):12-6.
- Chilcott J, Bessey A, Leaviss J, Wong R, de la Cruz C. Cost-effectiveness of screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID) in the NHS Newborn Blood Spot Screening Programme. UK : University of Sheffield - School of Health and related research; 2017. 27 mars 2017.
- 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.
- Chiu M, Bao C, Sadarangani M. Dilemmas With Rotavirus Vaccine: The Neonate and Immunocompromised. *Pediatr Infect Dis J* 2019;38(6S Suppl 1):S43-s6.
- Chong HJ, Maurer S, Heimall J. What to Do with an Abnormal Newborn Screen for Severe Combined Immune Deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* 2019;39(4):535-46.

- Clement MC, Mahlaoui N, Mignot C, Le Bihan C, Rabetrano H, Hoang L, et al. Systematic neonatal screening for severe combined immunodeficiency and severe T-cell lymphopenia: Analysis of cost-effectiveness based on French real field data. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2015;135(6):1589-93.
- CLSI. *Newborn Blood Spot Screening for Severe Combined Immunodeficiency by Measurement of T-cell Receptor Excision Circles*, 1st Edition. Pennsylvania : 2013a:92.
- CLSI. *Immunodeficiency Disorders and T-cell Receptor Excision Circle Values in the Newborn Screening Period*. 2013b(NBS06AWC).
- CLSI. *Schematic for Preparing Dried Blood Spot Reference Materials Quick Guide*. 2013c;NBS06AQQ2.
- CLSI. *Generic Flow Chart for Assays to Measure T-cell Receptor Excision Circles in Newborn Dried Blood Spot Specimens Quick Guide*. 2013d;NBS06AQQ1.
- Cogley MF, Wiberley-Bradford AE, Mochal ST, Dawe SJ, Piro ZD, Baker MW. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency Using the Multiple of the Median Values of T-Cell Receptor Excision Circles. *Int* 2021;7(3):12.
- Comeau AM, Hale JE, Pai SY, Bonilla FA, Notarangelo LD, Pasternack MS, et al. Guidelines for implementation of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2010;33(Suppl 2):S273-81.
- Croce E, Hatz C, Jonker EF, Visser LG, Jaeger VK, Bühler S. Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation - A systematic review of randomized trials, observational studies and case reports. *Vaccine* 2017;35(9):1216-26.
- Crochard-Lacour A et LeLorier J. Introduction à la pharmacoeconomie. Dans :. Montréal, Qc : Presse de l'Université de Montréal; 2000.
- Currier R et Puck JM. SCID newborn screening: What we've learned. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2021;147(2):417-26.
- Dayno A. Unwinding the ethical concerns of newborn screening in the age of genomic medicine. Pennsylvania, États-Unis : 2020.
- de Felipe B, Olbrich P, Lucenas JM, Delgado-Pecellin C, Pavon-Delgado A, Marquez J, et al. Prospective neonatal screening for severe T- and B-lymphocyte deficiencies in Seville. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(1):70-7.
- De Souza A, Wolan V, Battochio A, Christian S, Hume S, Johner G, et al. Newborn Screening: Current Status in Alberta, Canada. *Int* 2019;5(4):37.
- Ding Y, Thompson JD, Kobrynski L, Ojodu J, Zarbalian G, Grosse SD. Cost-Effectiveness/Cost-Benefit Analysis of Newborn Screening for Severe Combined Immune Deficiency in Washington State. *J Pediatr* 2016;172:127-35.

- Dorsey MJ, Dvorak CC, Cowan MJ, Puck JM. Treatment of infants identified as having severe combined immunodeficiency by means of newborn screening. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(3):733-42.
- Dorsey MJ et Puck JM. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in the United States: Lessons Learned. *Immunology & Allergy Clinics of North America* 2019;39(1):1-11.
- Dorsey MJ, Wright NAM, Chaimowitz NS, Dávila Saldaña BJ, Miller H, Keller MD, et al. Infections in Infants with SCID: Isolation, Infection Screening, and Prophylaxis in PIDTC Centers. *J Clin Immunol* 2021;
- Dvorak CC, Cowan MJ, Logan BR, Notarangelo LD, Griffith LM, Puck JM, et al. The natural history of children with severe combined immunodeficiency: baseline features of the first fifty patients of the primary immune deficiency treatment consortium prospective study 6901. *J Clin Immunol* 2013;33(7):1156-64.
- Dvorak CC, Puck JM, Wahlstrom JT, Dorsey M, Melton A, Cowan MJ. Neurologic event-free survival demonstrates a benefit for SCID patients diagnosed by newborn screening. *Blood Adv* 2017;1(20):1694-8.
- Elsink K, van Montfrans JM, van Gijn ME, Blom M, van Hagen PM, Kuijpers TW, Frederix GWJ. Cost and impact of early diagnosis in primary immunodeficiency disease: A literature review. *Clinical Immunology* 2020;213:108359.
- Esquerda M, Palau F, Lorenzo D, Cambra FJ, Bofarull M, Cusi V, Interdisciplinar En Bioetica G. Ethical questions concerning newborn genetic screening. *Clin Genet* 2021;99(1):93-8.
- Ewer AK, Furmston AT, Middleton LJ, Deeks JJ, Daniels JP, Pattison HM, et al. Pulse oximetry as a screening test for congenital heart defects in newborn infants: a test accuracy study with evaluation of acceptability and cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2012;16(2):v-xiii, 1-184.
- Faust L, Schreiber Y, Bocking N. A systematic review of BCG vaccination policies among high-risk groups in low TB-burden countries: implications for vaccination strategy in Canadian indigenous communities. *BMC Public Health* 2019;19(1):1504.
- Fekrvand S, Yazdani R, Olbrich P, Gennery A, Rosenzweig SD, Condino-Neto A, et al. Primary Immunodeficiency Diseases and Bacillus Calmette-Guerin (BCG)-Vaccine-Derived Complications: A Systematic Review. *The Journal of Allergy & Clinical Immunology in Practice* 2020;8(4):1371-86.
- Fischer A et Hacein-Bey-Abina S. Gene therapy for severe combined immunodeficiencies and beyond. *J Exp Med* 2020;217(2):06.
- Gans MD et Gavrilova T. Retrospective Analysis of a New York Newborn Screen Severe Combined Immunodeficiency Referral Center. *Journal of Clinical Immunology* 2020;40(3):456-65.

- Gardulf A, Winiarski J, Thorin M, Heibert Arnlind M, von Döbeln U, Hammarström L. Costs associated with treatment of severe combined immunodeficiency—rationale for newborn screening in Sweden. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2017;139(5):1713-6.e6.
- Giffin C, Ciapala A, Rubin T, Greenberg C, Cuvelier G, Van Caesele P. Development of a multiplexed PCR assay to identify pathogenic variants causing severe combined immunodeficiency (SCID) in Manitoba. *UMJM* 2021;4(1):11-9.
- Gizewska M, Durda K, Winter T, Ostrowska I, Oltarzewski M, Klein J, et al. Newborn Screening for SCID and Other Severe Primary Immunodeficiency in the Polish-German Transborder Area: Experience From the First 14 Months of Collaboration. *Frontiers in Immunology* 2020;11:1948.
- Göngrich C, Ekwall O, Sundin M, Brodzki N, Fasth A, Marits P, et al. First Year of TREC-Based National SCID Screening in Sweden. *Int J Neonatal Screen* 2021;7(3)
- Gower CM, Dunning J, Nawaz S, Allen D, Ramsay ME, Ladhani S. Vaccine-derived rotavirus strains in infants in England. *Arch Dis Child* 2020;105(6):553-7.
- Griffin C, Ciapala A, Rubin T, Greenberg C, Cuvelier G, Van Caesele P. Development of a multiplexed PCR assay to identify pathogenic variants causing severe combined immunodeficiency (SCID) in Manitoba. *University of Manitoba Journal of Medicine* 2021;4(1):11-9.
- Haddad E, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Prockop SE, et al. SCID genotype and 6-month posttransplant CD4 count predict survival and immune recovery. *Blood* 2018;132(17):1737-49.
- Hale JE, Platt CD, Bonilla FA, Hay BN, Sullivan JL, Johnston AM, et al. Ten Years of Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID) in Massachusetts. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;
- HAS. Évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal au Déficit Immunitaire Combiné Sévère par la technique de quantification des TRECs en population générale en France. France : Haute Autorité de santé – Service communication information; 2022. 20 janvier 2022. Disponible à : <https://www.has-sante.fr/> (consulté le 8 février 2022).
- HAS. Evaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal au déficit immunitaire combiné sévère (DICS) [site Web]. Feuille de route Haute Autorité de Santé; 2018. Disponible à : [has-sante.fr/jcms/c\\_2866980/fr/evaluation-a-priori-de-l-extension-du-depistage-neonatal-au-deficit-immunitaire-combine-severe-en-france-par-quantification-des-trecs-t-cell-receptor-excision-circles-feuille-de-route](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2866980/fr/evaluation-a-priori-de-l-extension-du-depistage-neonatal-au-deficit-immunitaire-combine-severe-en-france-par-quantification-des-trecs-t-cell-receptor-excision-circles-feuille-de-route).
- Hays LH. Societal value of newborn screening for severe combined immune deficiency in Arkansas: An economic analysis. *Public Health Nurs* 2019;36(4):541-4.
- HCN. Neonatal screening: new recommendations. Netherlands : Health Council of the Netherlands; 2015. 8 avril 2015. Disponible à : <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2015/04/08/neonatal-screening-new-recommendations>.

- Heimall J, Logan BR, Cowan MJ, Notarangelo LD, Griffith LM, Puck JM, et al. Immune reconstitution and survival of 100 SCID patients post-hematopoietic cell transplant: a PIDTC natural history study. *Blood* 2017a;130(25):2718-27.
- Heimall J, Puck J, Buckley R, Fleisher TA, Gennery AR, Neven B, et al. Current Knowledge and Priorities for Future Research in Late Effects after Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HCT) for Severe Combined Immunodeficiency Patients: A Consensus Statement from the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects after Pediatric HCT. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017b;23(3):379-87.
- Howell RR. Ethical Issues Surrounding Newborn Screening. *Int J Neonatal Screen* 2021;7(1)
- HPCGL. Cost-effectiveness of newborn screening for Severe Combined Immune Deficiency. A Report prepared for the National Screening Unit. New Zealand : Health Partners consulting group limited 2014. Mars 2014. Disponible à : <https://www.nsu.govt.nz/system/files/resources/cost-effectiveness-newborn-screening-severe-combined-immune-deficiency.pdf> (consulté le 28 janvier 2021).
- HPCGL. Screening for SCID - Literature Review prepared for the National Screening Unit. New Zealand : Health Partners consulting group limited; 2013. Décembre 2013. Disponible à : <https://www.nsu.govt.nz/publications/screening-severe-combined-immune-deficiency-%E2%80%93-literature-review>.
- IDF. The Immune Deficiency Foundation Diagnostic & clinical Care Guidelines for primary immunodeficiency diseases. Third éd The Immune Deficiency Foundation; 2015. 2015.
- IHE. Newborn blood spot screening for galactosemia, tyrosinemia type I, homocystinuria, sickle cell anemia, sickle cell/beta-thalassemia, sickle cell/hemoglobin C disease, and severe combined immunodeficiency. Edmonton (AB), Canada : Institute of Health Economics; 2016. 2016. Disponible à : <http://www.ihe.ca>.
- ImmunodeficiencyCanada. Immunodeficiency Canada [site Web]. 2021. Disponible à : <https://immunodeficiency.ca/> (consulté le 7 septembre 2021).
- INESSS. Glossaire en ETS [site Web]. 2018. Disponible à : <http://htaglossary.net> (consulté le 3 septembre 2020).
- INSPQ. Avis sur la pertinence de la réintroduction du vaccin bacille Calmette-Guérin (BCG) au Nunavik dans le contexte d'une recrudescence de la tuberculose. 2016. Mai 2016.
- IQWiG. SCID-Screening (en Allemand avec sommaire en anglais). HTA report. Allemagne : Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); 2016. 16 novembre 2016. Disponible à : <https://www.iqwig.de/en/projects/s15-02.html>.
- ISQ. Taux de mortinatalité, de mortalité périnatale, néonatale et infantile, Québec et régions administratives, 2014-2018 [site Web]. Québec : Institut de la statistique du Québec; 2021. Disponible à : <https://statistique.quebec.ca/fr/produit/tableau/taux-de-mortinatalite-de-mortalite->

[perinatale-neonatale-et-infantile-par-region-administrative-quebec](#) (consulté le 7 juin 2021).

- IUIS. International Union of Immunological Societies [site Web]. Berlin, Allemagne 2021 .  
Disponible à : <https://iuis.org/> (consulté le 20 avril 2021).
- Jilkina O, Thompson JR, Kwan L, Van Caesele P, Rockman-Greenberg C, Schroeder ML. Retrospective TREC testing of newborns with Severe Combined Immunodeficiency and other primary immunodeficiency diseases. *Mol Genet Metab Rep* 2014;1:324-33.
- Juth N. Justifying the Expansion of Neonatal Screening: Two Cases. *Public Health Ethics* 2019;12(3):250-60.
- Kanegae MPP, Barreiros LA, Sousa JL, Brito MAS, Oliveira EBJ, Soares LP, et al. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiencies Using Trecs and Krecs: Second Pilot Study in Brazil. *Revista Paulista de Pediatria* 2017;35(1):25-32.
- King JR, Notarangelo LD, Hammarstrom L. An appraisal of the Wilson & Jungner criteria in the context of genomic-based newborn screening for inborn errors of immunity. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2021;147(2):428-38.
- Kobrynski LJ. Newborn Screening in the Diagnosis of Primary Immunodeficiency. *Clin Rev Allergy Immunol* 2021;22:22.
- Koh JY, Lee SB, Kim B, Park Y, Choi JR, Son S, et al. Impact of maternal engrafted cytomegalovirus-specific CD8+ T cells in a patient with severe combined immunodeficiency *Clinical and Translational Immunology* 2021;10(4)
- Kohn DB, Booth C, Shaw KL, Xu-Bayford J, Garabedian E, Trevisan V, et al. Autologous Ex Vivo Lentiviral Gene Therapy for Adenosine Deaminase Deficiency. *New England Journal of Medicine* 2021;384(21):2002-13.
- Kohn DB, Hershfield MS, Puck JM, Aiuti A, Blincoe A, Gaspar HB, et al. Consensus approach for the management of severe combined immune deficiency caused by adenosine deaminase deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(3):852-63.
- Krantz MS, Stone CA, Connelly JA, Norton AE, Khan YW, Stone CA, Jr. The effect of delayed and early diagnosis in siblings, and importance of newborn screening for SCID. *New York, New York : Elsevier B.V.*; 2019;122:211-3.
- Kubiak C, Jyonouchi S, Kuo C, Garcia-Lloret M, Dorsey MJ, Sleasman J, et al. Fiscal implications of newborn screening in the diagnosis of severe combined immunodeficiency. *The Journal of Allergy & Clinical Immunology in Practice* 2014;2(6):697-702.
- Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *Jama* 2014;312(7):729-38.

- Kwan A, Church JA, Cowan MJ, Agarwal R, Kapoor N, Kohn DB, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California: results of the first 2 years. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2013;132(1):140-50.
- Kwan A, Hu D, Song M, Gomes H, Brown DR, Bourque T, et al. Successful newborn screening for SCID in the Navajo Nation. *Clinical Immunology* 2015;158(1):29-34.
- Lankester AC, Albert MH, Booth C, Gennery AR, Güngör T, Hönig M, et al. EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone Marrow Transplant* 2021;
- Leung D, Lee PPW, Lau YL. Review of a decade of international experiences in severe combined immunodeficiency newborn screening using t-cell receptor excision circle. *Hong Kong Journal of Paediatrics* 2020;25(1):30-41.
- Levy HL. Ethical and Psychosocial Implications of Genomic Newborn Screening. *Int J Neonatal Screen* 2021;7(1)
- Lipstein EA, Vorono S, Browning MF, Green NS, Kemper AR, Knapp AA, et al. Systematic evidence review of newborn screening and treatment of severe combined immunodeficiency. *Pediatrics* 2010;125(5):e1226-35.
- Malvagia S, Funghini S, Della Bona M, Ombrone D, Mura M, Damiano R, et al. The successful inclusion of ADA SCID in Tuscany expanded newborn screening program. *Clin Chem Lab Med* 2021;
- Maritimes Pddnd. Troubles faisant l'objet d'un dépistage par le Programme de dépistage néonatal des Maritimes [site Web]. 2020. Disponible à : <https://www.iwk.nshealth.ca/sites/default/files/mnsp/MNSP-Disorder-list-updated-Dec-2020-FRENCH.pdf> (consulté le 2 juin 2021).
- Mauracher AA, Pagliarulo F, Faes L, Vavassori S, Gungor T, Bachmann LM, Pachlopnik Schmid J. Causes of low neonatal T-cell receptor excision circles: A systematic review. *The Journal of Allergy & Clinical Immunology in Practice* 2017;5(5):1457-60.e22.
- McGhee SA, Stiehm ER, McCabe ER. Potential costs and benefits of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Pediatr* 2005;147(5):603-8.
- Meehan C, Bonfim C, Dasso JF, Costa-Carvalho BT, Condino-Neto A, Walter J. In time: The value and global implications of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Revista Paulista de Pediatria* 2018;36(4):388-97.
- Mendell JR, Al-Zaidy SA, Rodino-Klapac LR, Goodspeed K, Gray SJ, Kay CN, et al. Current Clinical Applications of In Vivo Gene Therapy with AAVs. *Mol Ther* 2021;29(2):464-88.
- MSSS. Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire- Cadre de référence. Québec : Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec; 2018.

- Myers LA, Patel DD, Puck JM, Buckley RH. Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency in the neonatal period leads to superior thymic output and improved survival. *Blood* 2002;99(3):872-8.
- NaserEddin A, Dinur-Schejter Y, Shadur B, Zaidman I, Even-Or E, Averbuch D, et al. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Vaccine-associated Complications in Immunodeficient Patients Following Stem Cell Transplantation. *Journal of Clinical Immunology* 2021;41(1):147-62.
- NHGRI. About Severe Combined Immunodeficiency [site Web]. National Human Genome Research Institute; 2014. Disponible à : <https://www.genome.gov/Genetic-Disorders/Severe-Combined-Immunodeficiency>.
- NLM. MedlinePlus - Medical Encyclopedia. Bethesda, MD : U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health; 2020.
- Nourizadeh M, Shakerian L, Borte S, Fazlollahi M, Badalzadeh M, Houshmand M, et al. Newborn screening using TREC/KREC assay for severe T and B cell lymphopenia in Iran. *Scand J Immunol* 2018:e12699.
- Nshimyumukiza L, Bois A, Daigneault P, Lands L, Laberge A-M, Fournier D, et al. Cost effectiveness of newborn screening for cystic fibrosis: a simulation study. *Journal of Cystic Fibrosis* 2014;13(3):267-74.
- NSO. Annual Report to the Newborn Screening Ontario Advisory Council – Public Version. Calendar Year 2019. Ottawa, ON : Newborn Screening Ontario; 2019. Disponible à : <https://www.newbornscreening.on.ca/en/about-nso/annual-reports>.
- NSU. Newborn metabolic screening programme-annual report 2018. Wellington, Nouvelle-Zélande : National Screening Unit; 2019. Décembre 2019. Disponible à : <https://www.nsu.govt.nz/health-professionals/newborn-metabolic-screening-programme/procedures-guidelines-and-reports-2> (consulté le 4 juin 2021).
- Oddie SJ et Mactier H. Immunodeficiency screening: is disruption of the BCG programme really warranted? *Arch Dis Child* 2021;
- OMS. Programme de dépistage -guide succinct. Accroître l'efficacité et optimiser le rapport entre bénéfices et effets nocifs. Danemark : Organisation mondiale de la Santé; 2020. 2020. Disponible à : <http://apps.who.int/iris>. (consulté le 8 juin 2021).
- Orphanet. Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins-Déficit immunitaire combiné sévère [site Web]. Paris, France : INSERM; 2013. Disponible à : [https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=183660](https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=183660).
- Pai SY. Treatment of primary immunodeficiency with allogeneic transplant and gene therapy. *Hematology (United States)* 2019;2019(1):457-65.
- Pai SY, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Dvorak CC, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med* 2014;371(5):434-46.

- Patrawala M et Kobrynski L. Nonsevere combined immunodeficiency T-cell lymphopenia identified through newborn screening. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology* 2019;19(6):586-93.
- PIDTC. Primary Immune Deficiency Treatment Consortium [site Web]. 2021. Disponible à : <https://www.rarediseasesnetwork.org/cms/pidtc/Learn-More/Disorder-Definitions> (consulté le 5 mai 2021).
- Puck JM. Lessons for Sequencing from the Addition of Severe Combined Immunodeficiency to Newborn Screening Panels. *Hastings Cent Rep* 2018;48 Suppl 2:S7-S9.
- Puck JM. Laboratory technology for population-based screening for severe combined immunodeficiency in neonates: the winner is T-cell receptor excision circles. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2012;129(3):607-16.
- Quinn J, Orange JS, Modell V, Modell F. The case for severe combined immunodeficiency (SCID) and T cell lymphopenia newborn screening: saving lives...one at a time. *Immunologic Research* 2020;68(1):48-53.
- Railey MD, Likhnygina Y, Buckley RH. Long-term clinical outcome of patients with severe combined immunodeficiency who received related donor bone marrow transplants without pretransplant chemotherapy or post-transplant GVHD prophylaxis. *Journal of Pediatrics* 2009;155(6):834-40.e1.
- Raspa M, Lynch M, Squiers L, Gwaltney A, Porter K, Peay H, et al. Information and Emotional Support Needs of Families Whose Infant Was Diagnosed With SCID Through Newborn Screening. *Frontiers in Immunology* 2020;11:885.
- Rechavi E, Lev A, Simon AJ, Stauber T, Daas S, Saraf-Levy T, et al. First Year of Israeli Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency-Clinical Achievements and Insights. *Frontiers in Immunology* 2017;8:1448.
- Richards S, Gennery AR, Davies EG, Wong M, Shaw PJ, Peake J, et al. Diagnosis and management of severe combined immunodeficiency in Australia and New Zealand. *Journal of Paediatrics & Child Health* 2020;56(10):1508-13.
- Richards S, Pitt J, Choo S. Newborn screening for severe combined immunodeficiency: Evaluation of a commercial T-cell receptor excision circle-based method in Victorian dried blood spots. *Journal of Paediatrics & Child Health* 2018;54(1):14-9.
- Rozmus J, Junker A, Thibodeau ML, Grenier D, Turvey SE, Yacoub W, et al. Severe combined immunodeficiency (SCID) in Canadian children: a national surveillance study. *J Clin Immunol* 2013;33(8):1310-6.
- SCP. Recommandations sur l'utilisation du vaccin antirotavirus chez les nourrissons. *Paediatr Child Health* 2017;22:290-4.
- Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, Dvorak CC, Puck JM, Logan BR, et al. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(4):1092-8.

- Sheller R, Ojodu J, Griffin E, Edelman S, Yusuf C, Pigg T, et al. The Landscape of Severe Combined Immunodeficiency Newborn Screening in the United States in 2020: A Review of Screening Methodologies and Targets, Communication Pathways, and Long-Term Follow-Up Practices. *Front Immunol* 2020;11:577853.
- South E, Cox E, Meader N, Woolacott N, Griffin S. Strimvelis(®) for Treating Severe Combined Immunodeficiency Caused by Adenosine Deaminase Deficiency: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Highly Specialised Technology Evaluation. *Pharmacoecon Open* 2019;3(2):151-61.
- Strand J, Gul KA, Erichsen HC, Lundman E, Berge MC, Tromborg AK, et al. Second-Tier Next Generation Sequencing Integrated in Nationwide Newborn Screening Provides Rapid Molecular Diagnostics of Severe Combined Immunodeficiency. *Frontiers in Immunology* 2020;11:1417.
- Tagliaferri L, Kunz JB, Happich M, Esposito S, Bruckner T, Hubschmann D, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency using a novel and simplified method to measure T-cell excision circles (TREC). *Clinical Immunology* 2017;175:51-5.
- Taki M, Miah T, Secord E. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency. *Pediatr Clin North Am* 2019;66(5):913-23.
- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2020;40(1):24-64.
- Taylor-Phillips S, Boardman F, Seedat F, Hipwell A, Gale N, Clarke A, al. e. The Ethical, Social and Legal Issues with Expanding the Newborn Blood Spot Test. Coventry, Royaume-Uni : University of Warwick; 2014. Disponible à : <https://legacyscreening.phe.org.uk>.
- Thomas C, Durand-Zaleski I, Frenkiel J, Mirallie S, Leger A, Cheillan D, et al. Clinical and economic aspects of newborn screening for severe combined immunodeficiency: DEPISTREC study results. *Clinical Immunology* 2019;202:33-9.
- Thomas C, Hubert G, Catteau A, Danielo M, Riche VP, Mahlaoui N, et al. Review: Why screen for severe combined immunodeficiency disease? *Archives de Pédiatrie* 2020;27(8):485-9.
- Thompson JR, Greenberg CR, Dick A, Jilkina O, Kwan L, Rubin TS, et al. Development of a Population-Based Newborn Screening Method for Severe Combined Immunodeficiency in Manitoba, Canada. *Int* 2018;4(2):19.
- Thorsen J, Kolbert K, Joshi A, Baker M, Seroogy CM. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency: 10-Year Experience at a Single Referral Center (2009-2018). *J Clin Immunol* 2021;
- Touzot F, Moshous D, Creidy R, Neven B, Frange P, Cros G, et al. Faster T-cell development following gene therapy compared with haploidentical HSCT in the treatment of SCID-X1. *Blood* 2015;125(23):3563-9.

- Truck J, Prader S, Natalucci G, Hagmann C, Brotschi B, Kelly J, et al. Swiss newborn screening for severe T and B cell deficiency with a combined TREC/KREC assay - management recommendations. *Swiss Med Wkly* 2020;150:w20254.
- UKNSC. Systematic reviews of screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID) in the NHS Newborn Blood Spot Screening Programme: Incidence, screening test characteristics and the effectiveness of treatments UK : University of Sheffield, School of Health and related research; 2017a. 27/3/2017. Disponible à : <http://www.piduk.org/static/media/up/UKNSCreview2017.pdf>.
- UKNSC. Current UK NSC recommendations- SCID Newborn screening [site Web]. UK : PHE; 2017b. Disponible à : <https://legacyscreening.phe.org.uk/screening-recommendations.php> (consulté le 22 janvier 2021).
- van den Akker-van Marle ME, Blom M, van der Burg M, Bredius RGM, Van der Ploeg CPB. Economic Evaluation of Different Screening Strategies for Severe Combined Immunodeficiency Based on Real-Life Data. *Int J Neonatal Screen* 2021;7(3):60.
- van der Burg M. Need for Uniform Definitions in Newborn Screening for SCID: The Next Challenge for Screeners and Immunologists. *Int J Neonatal Screen* 2021;7(52)
- van der Burg M, Mahlaoui N, Gaspar HB, Pai SY. Universal Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *Frontiers in Pediatrics* 2019;7:373.
- van der Ploeg CPB, Blom M, Bredius RGM, van der Burg M, Schielen P, Verkerk PH, Van den Akker-van Marle ME. Cost-effectiveness of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Eur J Pediatr* 2019;178(5):721-9.
- van der Spek J, Groenwold RH, van der Burg M, van Montfrans JM. TREC Based Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency Disease: A Systematic Review. *J Clin Immunol* 2015;35(4):416-30.
- Verbsky J et Routes J. Screening for and treatments of congenital immunodeficiency diseases. *Clin Perinatol* 2014;41(4):1001-15.
- Verbsky JW, Baker MW, Grossman WJ, Hintermeyer M, Dasu T, Bonacci B, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency; the Wisconsin experience (2008-2011). *Journal of Clinical Immunology* 2012;32(1):82-8.
- Vogel BH, Bonagura V, Weinberg GA, Ballow M, Isabelle J, DiAntonio L, et al. Newborn screening for SCID in New York State: experience from the first two years. *Journal of Clinical Immunology* 2014;34(3):289-303.
- Xu X, Tailor CS, Grunebaum E. Gene therapy for primary immune deficiencies: a Canadian perspective. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2017;13:14.
- Zetterström RH, Barbaro M, Ohlsson A, Borte S, Jonsson S, Winiarski J, et al. Newborn Screening for Primary Immune Deficiencies with a TREC/KREC/ACTB Triplex Assay—A Three-Year Pilot Study in Sweden. *Int J Neonatal Screen* 2017;3(11):1-12.
- Zhou S, Xie P, Quoibion A, Ambalavanan A, Dionne-Laporte A, Spiegelman D, et al. Genetic architecture and adaptations of Nunavik Inuit. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019;116(32):16012-7.

# ANNEXE A

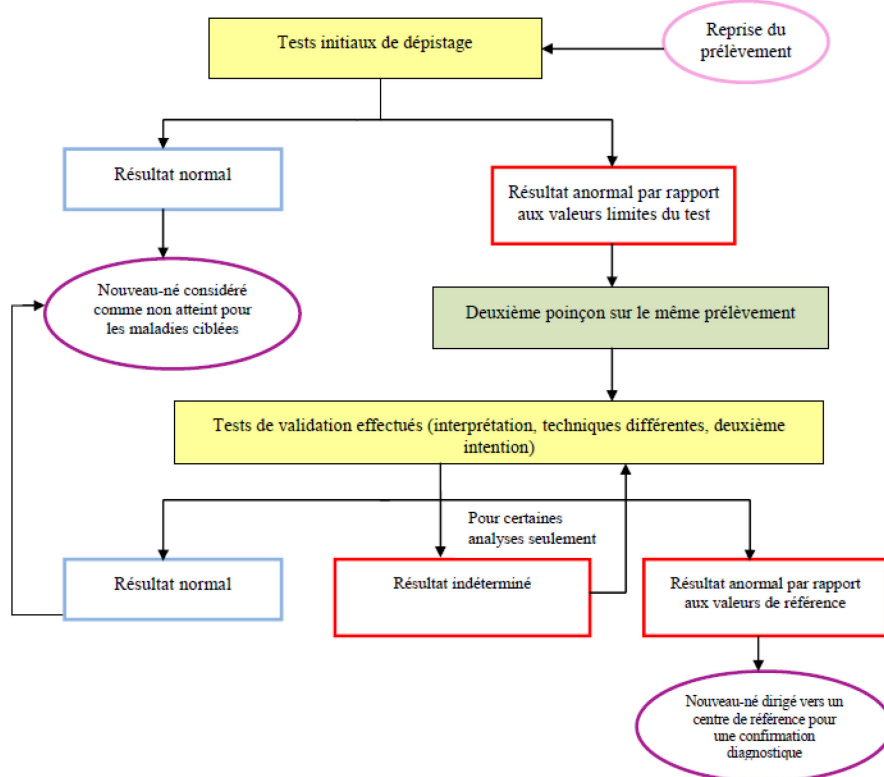
## Méthodologie

### Questions d'évaluation

Est-ce que le dépistage néonatal du déficit immunitaire combiné sévère (SCID) est pertinent?

1. Quelle est la problématique de santé associée au SCID?
2. Est-ce que le dépistage néonatal du SCID est performant?
3. Est-ce que le dépistage néonatal du SCID est efficace?
4. Est-ce que le dépistage néonatal du SCID est sécuritaire (innocuité du dépistage)?
5. Quels sont les enjeux éthiques liés au dépistage du SCID?
6. Quels sont les enjeux organisationnels et les retombées économiques soulevés par le dépistage néonatal du SCID?

**Figure A-1** Modèle conceptuel du dépistage néonatal sanguin



Tiré du cadre de référence du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire [MSSS, 2018].

## Stratégie de repérage de la littérature

### Documentation de la recherche de la littérature

Une stratégie de recherche de la littérature scientifique a été élaborée par un conseiller en information scientifique, en collaboration avec la professionnelle scientifique responsable du dossier. Le spécialiste en information scientifique a documenté ce processus. Une veille de mise à jour bibliographique a été réalisée en cours de rédaction par le spécialiste en information scientifique. De plus, une recherche manuelle de littérature grise a été faite par une professionnelle scientifique. Une mise à jour de la recherche manuelle a été effectuée jusqu'à la fin du projet.

### Littérature scientifique

Une recherche de la littérature scientifique a été effectuée dans les bases de données MEDLINE, Embase, EBM Reviews, PsycINFO et CINAHL (2006 à 2021, français et anglais) pour les publications concernant la problématique, la performance, l'efficacité, l'innocuité et les enjeux éthiques, organisationnels et économiques du dépistage néonatal du SCID. Les publications rédigées en langues autres que l'anglais ou le français ont été conservées si un résumé dans une de ces deux langues était disponible pour confirmer leur utilité. Les bibliographies des publications retenues ont été consultées pour trouver d'autres publications pertinentes. La stratégie de recherche de la littérature scientifique est détaillée à l'[annexe B](#).

### Littérature grise

Les sites Web d'organisations qui ont publié des rapports d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (ETMIS), des guides de pratique clinique et des lignes directrices de même que les sites gouvernementaux, de santé publique et d'organisations qui ont publié des rapports sur le SCID ou le dépistage néonatal du SCID ont été consultés. Des sites Web d'organisations et de réseaux nationaux et internationaux qui font le dépistage, le diagnostic ou le suivi du SCID de même que les sites des associations scientifiques ont également été examinés, en plus de l'information complémentaire provenant de moteurs de recherche. Une liste des sites est présentée à l'[annexe B](#).

### Critères et processus de sélection des études

#### **Problématique de santé (question 1)**

##### ***Dimensions qui ne sont pas traitées***

Aucune revue exhaustive sur les conditions secondaires (non SCID), même très sévères, repérées par le test de dépistage du SCID n'a été effectuée pour cet avis. Certains éléments relatifs à ces conditions pourront cependant être abordés de façon générale.

Pour décrire la problématique de santé, les aspects suivants ont été abordés : l'étiologie, l'épidémiologie, la présentation clinique de la maladie, le moment optimal du dépistage ainsi que le pronostic. Les publications priorisées étaient les revues systématiques, les

rapports d'ETMIS et les données publiées propres au Québec. Les guides de pratique, les lignes directrices servant à la prise en charge et au suivi des personnes atteintes du SCID ont également été recensés.

### **Performance, efficacité et innocuité (questions 2 à 4)**

Pour répondre aux questions 2 à 4, les publications prioritaires incluent les rapports d'ETMIS, les revues systématiques, les rapports d'activités et d'évaluation de programmes de dépistage néonatal du SCID et les études de cohortes liées au SCID. Les critères de sélection des publications sont présentés plus en détail dans le tableau A1. Pour la performance, les études portant sur moins de 10 000 participants au dépistage ont été exclues.

**Tableau A-1 Critères de sélection des études pour évaluer la performance du test, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal du SCID**

<b>Éléments PICOTS</b>	<b>Critères d'inclusion*</b>
<b>Population</b>	Nouveau-nés chez qui un prélèvement sanguin pour un programme ou un pilote de dépistage néonatal a été effectué.
<b>Intervention</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test de dépistage néonatal sanguin du SCID par PCR quantitative en temps réel</li> <li>• Programme de dépistage néonatal du SCID ou projet pilote de dépistage néonatal du SCID</li> </ul>
<b>Comparateur</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence de dépistage néonatal du SCID</li> <li>• Démarches diagnostiques relatives au SCID (identification par examen clinique ou histoire familiale de SCID)</li> </ul>
<b>Résultats (outcomes)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Performance du test</b> : validité (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive), taux de <i>référence</i>, taux de détection, etc.</li> <li>• <b>Efficacité du dépistage</b> : morbidité, mortalité, qualité de vie, amélioration du pronostic, efficacité du traitement précoce, avantages, etc.</li> <li>• <b>Innocuité</b> : risques physiques et psychologiques pour l'enfant et sa famille</li> </ul>
<b>Contexte (setting)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Performance</b> : programmes ou pilote de dépistage néonatal du SCID sur un minimum de 10 000 participants</li> <li>• <b>Efficacité</b> : études comparatives populationnelles, idéalement prospectives</li> </ul>

Sigles : PCR : réaction de polymérisation en chaîne; SCID : déficit immunitaire combiné sévère.

### **Enjeux éthiques, organisationnels et économiques (questions 5 et 6)**

Pour les enjeux éthiques, organisationnels et économiques, les publications prioritaires étaient les rapports d'ETMIS, les revues systématiques et les études primaires qui traitaient des effets indésirables du dépistage, des implications d'un résultat positif au dépistage pour les familles, des impacts sur l'organisation des soins et l'utilisation des ressources pour le dépistage néonatal du SCID, des coûts du dépistage néonatal, de l'impact budgétaire et de l'efficacité du dépistage. La revue de la littérature économique a été réalisée pour examiner la méthodologie et les résultats d'analyses économiques portant sur le test TREC du dépistage du SCID par PCR afin d'extraire les données

pertinentes au contexte québécois avec l'aide d'un professionnel scientifique en économie. Une analyse économique provenant de l'Ukraine a été exclue, puisqu'il s'agit d'un pays économiquement moins favorisé que le Canada [Boyarchuk *et al.*, 2021]. Les études retenues provenaient de pays industrialisés d'Europe, de Nouvelle-Zélande, du Canada et des États-Unis.

### **Procédure de sélection des publications**

Pour la sélection des publications concernant la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal du SCID, deux professionnelles scientifiques ont effectué une lecture des titres et des résumés, et ensuite une lecture du texte des études sélectionnées.

La sélection finale des publications concernant la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal du SCID a été effectuée par une professionnelle scientifique selon les critères de sélection présentés au [tableau A1](#). Les raisons de l'exclusion des études initialement sélectionnées ont été validées par une seconde professionnelle et elles sont documentées et présentées à l'[annexe D](#).

Pour la sélection des publications concernant les enjeux éthiques, les enjeux économiques et organisationnels du dépistage néonatal du SCID, la sélection des publications a été effectuée par une professionnelle scientifique.

### **Gestion des références**

La gestion des publications a été faite dans le logiciel EndNote. Le fichier EndNote est enregistré dans un répertoire électronique réservé au projet et géré par les membres de l'équipe.

### **Procédure d'extraction des données issues de la littérature**

L'extraction des données sur la problématique de santé a été effectuée par une professionnelle scientifique. Ces données sont décrites de façon narrative et présentées sous forme de tableaux.

L'extraction des données sur la performance, l'efficacité et l'innocuité a d'abord été réalisée par une professionnelle à partir des rapports d'ETMIS, de revues systématiques et d'études primaires d'évaluation de programme ainsi que de projets pilotes et d'études de cohortes. Les paramètres recherchés dans les publications sélectionnées sont présentés au tableau A2. Les données extraites ont été validées par une deuxième professionnelle. Des tableaux d'extraction préétablis ont été utilisés afin d'extraire les données sur la performance. La sensibilité, la spécificité, le taux de détection, le taux de *référence* et la valeur prédictive positive ont été calculés au besoin par les professionnels de l'INESSS si des données provenant des études primaires étaient disponibles. Ces valeurs calculées sont présentées en italique dans les tableaux de la section sur la performance des avis. Les intervalles de confiance à 95 % (IC95 %) ont été calculés selon la méthode de Wilson. Pour les faux négatifs, la valeur 0 a été employée quand les auteurs mentionnaient n'avoir eu connaissance d'aucun cas, alors que l'information a été jugée non disponible si les auteurs ne mentionnaient pas de résultats faux négatifs dans l'article.

L'extraction des données relatives aux enjeux éthiques a été effectuée par une professionnelle scientifique et celles du volet économique par deux professionnels. Les données sur les enjeux éthiques ont été décrites de façon narrative tout au long de l'avis, et celles sur l'aspect économique ont été décrites de façon narrative et présentées sous forme de tableaux.

**Tableau A-2 Données à extraire de la littérature sélectionnée pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal du SCID**

	<b>Performance du test</b>	<b>Efficacité du dépistage</b>	<b>Innocuité du dépistage</b>
<b>Type des données</b>	Quantitative	Quantitative et qualitative	Quantitative et qualitative
<b>Données à extraire</b>	<u>Performance</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sensibilité</li> <li>▪ Spécificité</li> <li>▪ Valeur prédictive positive</li> </ul> <u>Autres données pertinentes sur le test</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Taux de détection</li> <li>▪ Taux de rappel (<i>référence</i>)</li> </ul> <u>Moment optimal du dépistage</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Âge au prélèvement sanguin</li> <li>▪ Âge à l'apparition des premiers symptômes</li> <li>▪ Âge au résultat du test</li> <li>▪ Âge au diagnostic</li> <li>▪ Âge au traitement</li> </ul>	<u>Mortalité</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Décès</li> </ul> <u>Morbidité</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hospitalisations</li> </ul> <u>Qualité de vie</u> <u>Efficacité du traitement</u>	<u>Risques physiques</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tests de dépistage</li> <li>▪ Tests diagnostiques</li> <li>▪ Traitements</li> </ul> <u>Risques psychosociaux</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Niveau de stress</li> <li>▪ Dynamique familiale</li> </ul> <u>Démarches diagnostiques et de prise en charge des faux positifs</u>

### **Appréciation des limites des publications sélectionnées**

L'évaluation de la qualité des rapports d'ETMIS et des revues systématiques n'a pas été faite méthodiquement. En effet, elle ne reflète pas le niveau de qualité des études primaires dont les données sont issues. Les limites et les biais possibles des publications sélectionnées ont toutefois été analysés et ils ont servi à interpréter les données extraites des études retenues. La qualité méthodologique, les risques de biais et les limites des études populationnelles comparatives sélectionnées pour apprécier l'efficacité du dépistage du SCID ont été évalués avec l'outil CASP, et cette évaluation est rapportée à l'[annexe G](#). Le devis des autres études décrites concernant l'efficacité étant trop différent du devis recherché, la qualité méthodologique n'a pas été évaluée avec l'outil CASP, mais les principales limites ont été décrites. La qualité méthodologique, les risques de biais et les limites des études sélectionnées afin d'apprécier la performance du dépistage du SCID ont été rapportés de façon narrative. On a tenu compte des résultats de ces évaluations lors de l'interprétation des données extraites. La qualité méthodologique, les risques de biais et les limites des études économiques retenues pour le dépistage du

SCID ont été évalués avec l'outil CASP par deux professionnels scientifiques, et cette évaluation est rapportée à l'[annexe H](#).

### **Collecte et analyse de données médico-administratives**

Dans le but d'explorer la problématique de santé liée au SCID, des données issues de banques de données clinico-administratives ont été obtenues en application de l'entente tripartite entre le MSSS, la RAMQ et l'INESSS. Les données portaient sur les enfants de zéro à deux ans. La première occurrence d'une maladie pour un nouveau-né représente simplement la présence du code de diagnostic d'intérêt au cours du séjour hospitalier associé à la naissance ou à une hospitalisation avant qu'il ait deux ans. Les données ont été examinées pour la période entre le 1<sup>er</sup> avril 2009 et le 31 mars 2020.

Les enfants admis à l'hôpital ne sont pas considérés comme étant nés en établissement au sens de l'indicateur du fichier MED-ÉCHO, et tout enfant âgé de 0 à 24 mois a été retenu. Ces enfants admis à l'hôpital sont également considérés comme bénéficiaires distincts de la mère, car le processus de validation du fichier MED-ÉCHO vise également que tous ses identifiants soient uniques pour chaque bénéficiaire. Dans ce contexte, l'enfant pourrait être né à domicile, dans un autre type d'établissement, à l'étranger ou bien il pourrait s'agir d'un transfert, d'un suivi ou de l'exploration d'une condition suspecte.

Pour construire le portrait de la prévalence, l'âge d'intérêt retenu avec un diagnostic de SCID était de 0 à 12 mois. Comme information supplémentaire, le nombre de décès observé par année chez des bébés de moins de 2 ans qui avaient eu un diagnostic de SCID ou un autre diagnostic associé était indiqué.

Après une analyse préliminaire, il s'est avéré que les codes CIM-10-CA<sup>36</sup> employés dans MED-ÉCHO pour consigner les diagnostics ne semblaient pas permettre de toujours différencier le cas de SCID des autres déficits immunitaires primaires. À cause de cette imprécision, aucun jumelage avec le fichier de facturation n'a été réalisé, ni avec les codes de diagnostic ou d'intervention en lien avec la mère pour pousser plus loin cette analyse.

### **Consultation des parties prenantes pour la collecte de données contextuelles et expérientielles**

Dans le but d'obtenir de l'information complémentaire aux données scientifiques, des données contextuelles et expérientielles ont été recueillies auprès d'experts lors d'une rencontre virtuelle avec les membres du comité consultatif le 22 juin 2021. Les experts ont été questionnés sur les enjeux cliniques, techniques, éthiques et organisationnels

---

<sup>36</sup> La CIM-10-CA (*Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes*, 10<sup>e</sup> version, Canada) est la version canadienne de la CIM-10, la norme internationale élaborée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), qui permet de rendre compte des données sur la mortalité et la morbidité. L'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS) a adapté la classification pour répondre aux besoins en données canadiennes.

dont on devrait tenir compte et sur les outils cliniques disponibles au Québec pour le dépistage et la prise en charge des enfants atteints du SCID.

Une consultation virtuelle avec la directrice générale de l'Association des patients immunodéficients du Québec (APIQ), organisme à but non lucratif qui vient en aide aux patients atteints d'immunodéficiences et à leur famille, a été tenue le 27 mai 2021. Le but était d'obtenir la perspective de cette association sur les préoccupations et sur les besoins non comblés des enfants et des familles touchés par le SCID.

Les données expérientielles et contextuelles obtenues à partir des consultations ont été présentées et discutées lors de la réunion du comité délibératif.

### **Aspect économique**

Une revue de la littérature a été réalisée afin d'examiner la méthodologie et les résultats des analyses économiques portant sur le dépistage du SCID par PCR. Puisque la pertinence clinique du dépistage néonatal du SCID a été reconnue dans un premier temps, une analyse approfondie des résultats de la littérature a été effectuée afin de connaître la transférabilité de ces résultats au contexte québécois. Une analyse d'impact budgétaire a été réalisée pour creuser davantage les enjeux économiques liés à l'implantation d'un dépistage populationnel au Québec.

### **Validation scientifique et assurance qualité**

La validation scientifique et l'assurance qualité de l'avis ont été effectuées par des lecteurs internes et des lecteurs externes.

Le comité consultatif était composé de trois immunologues pédiatres, d'un pédiatre néonatalogiste et d'un médecin spécialisé en génétique médicale. Tous les membres de ce comité étaient susceptibles d'offrir des services aux familles et aux bébés chez qui on suspectait ou qui étaient atteints du SCID. Les membres de ce comité ont été sélectionnés sur la base de leur intérêt, leur connaissance du SCID et avec le souci d'avoir un représentant de chacun des quatre centres hospitaliers universitaires du Québec. Ce comité a contribué à la validation des données scientifiques, à la collecte de données contextuelles et expérientielles ainsi qu'à définir les orientations optimales advenant l'implantation du dépistage du SCID au Québec. Les membres du groupe de travail ont rédigé des résumés basés sur les preuves scientifiques recueillies pour chaque dimension de l'évaluation et ils les ont validés avec les experts du comité consultatif lors d'une rencontre virtuelle (22 juin 2021) et à l'occasion d'échanges de courriels en cours de processus. En général, les différentes formes du SCID ont été considérées comme un ensemble et non de façon individuelle. Chacun des membres a eu l'occasion de commenter l'interprétation des données.

Le dossier a été présenté lors d'une première rencontre délibérative conjointe des membres du Comité d'excellence clinique (CEC) en dépistage des maladies chroniques et du Comité scientifique permanent des analyses de biologie médicale (CSABM). La rencontre pour la délibération finale a été tenue après la fusion officielle de ces deux comités et la création du Comité délibératif permanent (CDP) - Approches diagnostiques

et dépistage. Le CDP est un comité permanent composé de professionnels de la santé et des services sociaux, d'une gestionnaire, d'un éthicien, d'un économiste de la santé, de cliniciens chercheurs et de citoyens. Ce comité délibère en tenant compte de différentes dimensions, il assure la justesse des recommandations ainsi que l'acceptabilité des points de vue professionnel et social des produits de l'INESSS. Ce comité veille à la rigueur et à la pertinence des travaux scientifiques de l'Institut.

### **Processus de délibération et formulation de la recommandation**

Le processus menant à l'élaboration de la recommandation à partir des preuves scientifiques et des données contextuelles et expérientielles a comporté plusieurs étapes de consultation et de délibération.

Les délibérations relatives à l'évaluation de la pertinence du dépistage néonatal du SCID se sont déroulées en deux phases. Lors d'une première rencontre, les membres du CEC en dépistage des maladies chroniques et du CSABM ont apprécié l'ensemble de la preuve en vue de statuer sur la pertinence clinique. Les données contextuelles et expérientielles recueillies avaient été triangulées avec les données scientifiques. Cette démarche visait à identifier et à apprécier la nature et l'ampleur des avantages et des risques liés au dépistage néonatal du SCID par PCR. L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles avait été résumé dans une grille multidimensionnelle pour guider le processus de délibération. Les dimensions suivantes ont été discutées : l'ampleur du problème de santé, l'histoire naturelle de la maladie, la nature du besoin non comblé, la capacité de dépister en temps opportun, la performance du test de dépistage néonatal, l'efficacité du dépistage néonatal, l'innocuité ainsi que les enjeux éthiques et organisationnels liés au dépistage du SCID. Une revue sommaire de la littérature économique sur le SCID a également été présentée. Des constats ont aussi fait l'objet de discussions avec le CEC en dépistage des maladies chroniques et le CSABM en vue de l'élaboration de la recommandation finale.

Lors d'une deuxième rencontre, l'analyse critique de la littérature économique sur le test de dépistage du SCID, y compris la transposition des résultats sur l'efficience au contexte québécois et l'analyse d'impact budgétaire, a été partagée avec les membres du CDP - Approches diagnostiques et dépistage pour la délibération sur les constats économiques et la délibération globale sur le dossier.

### **Déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles**

La déclaration et la gestion des conflits d'intérêts et de rôles dans le présent avis ont fait appel à différentes modalités, en accord avec les codes d'éthique applicables, pour assurer l'intégrité des travaux d'évaluation menés et de la recommandation formulée. Les membres des groupes de travail ont eu à déclarer les intérêts personnels qui pouvaient les placer dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts, qu'ils soient commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres. Ils ont également eu à déclarer les différentes activités professionnelles ou les rôles qui pouvaient les placer dans une situation propice au développement de conflits de rôles.

Les formulaires de déclaration remplis par les collaborateurs au dossier ont fait l'objet d'une évaluation par la Direction des services de santé et de l'évaluation des technologies de l'INESSS. Les critères pris en considération étaient notamment la nature du conflit, la personne concernée par le conflit, le statut temporel et les conséquences potentielles.

Les délibérations des groupes de travail en vue de formuler la recommandation ont été structurées à l'aide d'un processus clair et transparent.

## ANNEXE B

### Stratégie de repérage de la littérature scientifique et de la littérature grise

#### Bases de données bibliographiques

<b>MEDLINE (Ovid)</b>	
<b>Date du repérage : 8 mars 2021</b>	
<b>Limites : 2006 -; anglais, français</b>	
1	exp Severe Combined Immunodeficiency/
2	(bare lymphocyte syndrome* OR familial reticuloendothelios* OR (omenn* ADJ syndrome) OR (severe combined ADJ3 (immune deficien* OR immunodeficien* OR immunologic deficien*))) .ti,ab
3	1 OR 2
4	((t-cell* OR t-lymphocyte*) ADJ (immunodeficien* OR deficien* OR lymphopenia*)).ti,ab
5	(scid OR scids).ti,ab
6	((((dna OR gene OR genetic) ADJ therap*) OR screen*).ti,ab OR immuno*.ti,ab,jw
7	5 AND 6
8	4 OR 7
9	exp Infant/
10	(baby OR babies OR infan* OR neo nat* OR neonat* OR new born OR newborn* OR newly born OR postnatal* OR post-natal*).ti,ab,kf
11	9 OR 10
12	3 OR (8 AND 11)
13	Diagnosis/ OR Early Diagnosis/ OR Mass Screening/ OR Neonatal Screening/
14	(auscultat* OR detect* OR examination* OR diagnos* OR screen*).ti,ab,kf
15	13 OR 14
16	12 AND 15
17	Dried Blood Spot Testing/ OR Genetic Testing/
18	(blood spot* OR guthrie OR pcr OR t-cell receptor excision circle* OR test OR tests OR testing OR trec OR trecs).ti,ab,kf
19	17 OR 18
20	12 AND 19
21	exp Gene Therapy/ OR exp Hematopoietic Stem Cell Transplantation/
22	(manage* OR therap* OR treat* OR (h?ematopoietic ADJ3 stem cell*) OR transplantation* OR hsct).ti,ab,kf
23	21 OR 22
24	(gsk 2696273 OR gsk2696273 OR strimvelis*).ti,ab
25	(12 AND 23) OR 24
26	Mortality/ OR Prognosis/ OR Quality of Life/ OR Survival Analysis/ OR Treatment Outcome/
27	(adverse effect* OR adverse event* OR care OR (clinical ADJ (efficacy OR effectiveness)) OR complicating OR complication* OR death* OR disease course OR disease severity OR life expectancy OR ((mental OR physical OR psychological) ADJ health) OR morbidity OR mortalit* OR ((parent* OR patient*) ADJ3 (opinion* OR perspective*)) OR (patient* ADJ3 outcome*) OR prognos* OR (quality ADJ2 life) OR side effect* OR surviv*).ti,ab,kf
28	26 OR 27
29	12 AND 28

<b>MEDLINE (Ovid)</b>	
<b>Date du repérage : 8 mars 2021</b>	
<b>Limites : 2006 -; anglais, français</b>	
30	16 OR 20 OR 25 OR 29
31	(Animals/ NOT (Humans/ AND Animals/)) OR Case Reports/ OR Comment/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR editorial* OR letter* OR reply OR replies).ti OR (mice OR mouse).ti,ab
32	30 NOT 31

<b>Embase (Ovid)</b>	
<b>Date du repérage : 8 mars 2021</b>	
<b>Limites : 2006 -; anglais, français</b>	
1	*Bare Lymphocyte Syndrome/ OR *Omenn Syndrome/ OR *Severe Combined Immunodeficiency/ OR *X Linked Severe Combined Immunodeficiency/
2	(bare lymphocyte syndrome* OR familial reticuloendothelios* OR (omenn* ADJ syndrome) OR (severe combined ADJ3 (immune deficien* OR immunodeficien* OR immunologic deficien*))).ti,ab
3	1 OR 2
4	((t-cell* OR t-lymphocyte*) ADJ (immunodeficien* OR deficien* OR lymphopenia*)).ti,ab
5	exp Infant/
6	(baby OR babies OR infan* OR neo nat* OR neonat* OR new born OR newborn* OR newly born OR postnatal* OR post-natal*).ti,ab,kw
7	4 AND (5 OR 6)
8	3 OR 7
9	Diagnosis/ OR Early Diagnosis/ OR Mass Screening/ OR Newborn Screening/ OR Screening/
10	(auscultat* OR detect* OR examination* OR diagnos* OR screen*).ti,ab,kw
11	9 OR 10
12	8 AND 11
13	Dried Blood Spot Testing/ OR Genetic Screening/
14	(blood spot* OR guthrie OR pcr OR t-cell receptor excision circle* OR test OR tests OR testing OR trec OR trecs).ti,ab,kw
15	13 OR 14
16	8 AND 15
17	exp Gene Therapy/ OR exp Hematopoietic Stem Cell Transplantation/
18	(manage* OR therap* OR treat* OR (h?ematopoietic ADJ3 stem cell*) OR transplantation* OR hsct).ti,ab,kw
19	17 OR 18
20	Strimvelis/
21	(gsk 2696273 OR gsk2696273 OR strimvelis*).ti,ab
22	20 OR 21
23	(8 AND 19) OR 22
24	Prognosis/ OR Quality of Life/ OR Survival Analysis/ OR exp Survival/ OR Treatment Outcome/
25	(adverse effect* OR adverse event* OR care OR (clinical ADJ (efficacy OR effectiveness)) OR complicating OR complication* OR death* OR disease course OR disease severity OR life expectancy OR ((mental OR physical OR psychological) ADJ health) OR morbidity OR mortalit* OR ((parent* OR patient*) ADJ3 (opinion* OR perspective*)) OR (patient* ADJ3 outcome*) OR prognos* OR (quality ADJ2 life) OR side effect* OR surviv*).ti,ab,kw
26	24 OR 25
27	8 AND 26

<b>Embase (Ovid)</b>	
<b>Date du repérage : 8 mars 2021</b>	
<b>Limites : 2006 -; anglais, français</b>	
28	12 OR 16 OR 23 OR 27
29	(Nonhuman/ NOT (Human/ AND Nonhuman/)) OR Case Report/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR editorial* OR letter* OR reply OR replies).ti OR (mice OR mouse).ti,ab
30	28 NOT 29
31	Conference Abstract.pt
32	30 NOT 31

<b>EBM Reviews (Ovid): Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database</b>	
<b>Date du repérage : 8 mars 2021</b>	
<b>Limites : 2006 -; anglais, français</b>	
1	(bare lymphocyte syndrome* OR familial reticuloendothelios* OR (omenn* ADJ syndrome) OR (severe combined ADJ (immune deficien* OR immunodeficien* OR immunologic deficien*))).ti,ab,kw
2	((t-cell* OR t-lymphocyte*) ADJ (immunodeficien* OR deficien* OR lymphopenia*)).ti,ab,kw
3	(baby OR babies OR infan* OR neo nat* OR neonat* OR new born OR newborn* OR newly born OR postnatal* OR post-natal*).ti,ab,kw
4	1 OR (2 AND 3)

<b>PsycINFO (Ovid)</b>	
<b>Date du repérage : 8 mars 2021</b>	
<b>Limites : 2006 -; anglais, français</b>	
1	Severe Combined Immunodeficiency.mh
2	(bare lymphocyte syndrome* OR familial reticuloendothelios* OR (omenn* ADJ syndrome) OR (severe combined ADJ (immune deficien* OR immunodeficien* OR immunologic deficien*))).ti,ab
3	1 OR 2
4	((t-cell* OR t-lymphocyte*) ADJ (immunodeficien* OR deficien* OR lymphopenia*)).ti,ab
5	(baby OR babies OR infan* OR neo nat* OR neonat* OR new born OR newborn* OR newly born OR postnatal* OR post-natal*).ti,ab,hw
6	4 AND 5
7	3 OR 6
8	(mice OR mouse).ti,ab
9	7 NOT 8

<b>CINAHL (EBSCO)</b>	
<b>Date du repérage : 8 mars 2021</b>	
<b>Limites : 2006 -; anglais, français</b>	
S1	MH Severe Combined Immunodeficiency
S2	TI (bare lymphocyte syndrome* OR familial reticuloendothelios* OR (omenn* W1 syndrome) OR (severe combined W1 (immune deficien* OR immunodeficien* OR immunologic deficien*))) OR AB (bare lymphocyte syndrome* OR familial reticuloendothelios* OR (omenn* W1 syndrome) OR (severe combined W1 (immune deficien* OR immunodeficien* OR immunologic deficien*)))
S3	S1 OR S2
S4	TI ((t-cell* OR t-lymphocyte*) W1 (immunodeficien* OR deficien* OR lymphopenia*)) OR AB ((t-cell* OR t-lymphocyte*) W1 (immunodeficien* OR deficien* OR lymphopenia*))

<b>CINAHL (EBSCO)</b>	
<b>Date du repérage : 8 mars 2021</b>	
<b>Limites : 2006 -; anglais, français</b>	
S5	TI (baby OR babies OR infan* OR neo nat* OR neonat* OR new born OR newborn* OR newly born OR postnatal* OR post-natal*) OR AB (baby OR babies OR infan* OR neo nat* OR neonat* OR new born OR newborn* OR newly born OR postnatal* OR post-natal*) OR SU (baby OR babies OR infan* OR neo nat* OR neonat* OR new born OR newborn* OR newly born OR postnatal* OR post-natal*)
S6	S4 AND S5
S7	S3 OR S6
S8	TI (mice OR mouse) OR AB (mice OR mouse)
S9	S7 NOT S8

### **Stratégie de repérage de la littérature grise**

**Limites** : 2005 – 2021

**Sites d'organisations qui sont susceptibles de publier des rapports d'ETMIS, des revues systématiques ou des guides de pratique, des lignes directrices ou des énoncés de positions sur le dépistage néonatal du déficit immunologique combiné sévère (SCID) ou sur le test TREC par PCR**

#### **Canada**

Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé/Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (ACMTS/CADTH)

[https://www.cadth.ca/fr/rapports?keywords=&result\\_type%5B%5D=report&sort=field\\_date%3Avalue-desc&amount\\_per\\_page=10&email=&page=1](https://www.cadth.ca/fr/rapports?keywords=&result_type%5B%5D=report&sort=field_date%3Avalue-desc&amount_per_page=10&email=&page=1)

Alberta Health Evidence Reviews

<https://www.alberta.ca/health-evidence-reviews.aspx>

BC Guidelines

<http://www.bcguidelines.ca/>

CTFPHC ou GECSSP (Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs)

<http://canadiantaskforce.ca/?lang=fr>

Health Quality Ontario (HQO)

<http://www.hqontario.ca/Evidence>

Infobanque AMC (Association médicale canadienne – Canadian Medical Association)

<https://jouleamc.ca/cpg/homepage>

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

<https://www.inesss.qc.ca/publications/publications.html>

Institute of Health Economics (IHE)

<http://www.ihe.ca/>

Toward Optimized Practice (TOP)

[http://www.topalbertadoctors.org/cpgs/cpgupdatesubscribehere/?sid\\_id=-1&gid\\_id=609&lid=1](http://www.topalbertadoctors.org/cpgs/cpgupdatesubscribehere/?sid_id=-1&gid_id=609&lid=1)

### **États-Unis**

Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborn and Children (ACHDNC)

<https://www.hrsa.gov/advisorycommittees/mchbadvisory/heritabledisorders/reportsrecommendations/index.html>

U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)

<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/recommendations>

### **Europe**

Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), Belgique

<https://kce.fgov.be/fr>

Haute Autorité de Santé (HAS), France

[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_6056/fr/recherche-avancee](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_6056/fr/recherche-avancee)

Health Council of the Netherlands (HCN), Pays-Bas

<https://www.healthcouncil.nl/>

NHS National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Royaume-Uni

<https://www.nice.org.uk/guidance>

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Écosse

<http://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>

UK National Screening Committee (NSC), Royaume-Uni

<https://legacyscreening.phe.org.uk/screening-recommendations.php>

### **Australasie**

Agency for Care Effectiveness (ACE), Singapour

<http://www.ace-hta.gov.sg/>

*Australian Clinical Practice Guidelines* (NHMRC)

<https://www.clinicalguidelines.gov.au/>

New Zealand Guidelines Group (NZGG)

<http://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>

*Singapore Clinical Practice Guidelines*

<https://www.moh.gov.sg/hpp/all-healthcare-professionals/guidelines>

### **International**

Guidelines International Network (G-I-N)

<http://www.g-i-n.net/>

International Network for Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)

<http://www.inahta.org>

## **Répertoires**

*Catalogue et index des sites médicaux de langue française*

<http://www.cismef.org/>

Centre for Reviews and Dissemination (CRD)

<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

Collaboration between CRD and the Pan-Canadian HTA Collaborative Working Group for a Canadian HTA

<https://www.cadth.ca/resources/hta-database-canadian-search-interface>

Évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (ETSAD)

[http://www.chu-rouen.fr/page/detail/fr/PUB\\_1477](http://www.chu-rouen.fr/page/detail/fr/PUB_1477)

Geneva Foundation for Medical Education and Research

[http://www.gfmer.ch/Guidelines/Obstetrics\\_gynecology\\_guidelines.php](http://www.gfmer.ch/Guidelines/Obstetrics_gynecology_guidelines.php)

*Health Technology Assessment Guide*

<http://hta-guide.biogg.at/?q=en/node/83>

**Sites gouvernementaux de santé publique et d'organisations qui sont susceptibles de publier des rapports sur le dépistage néonatal du déficit immunologique combiné sévère (SCID) ou sur le test TREC par PCR**

### **Canada**

Alberta Health Services (AHS) – *Newborn Screening*

<https://www.albertahealthservices.ca/services/Page16749.aspx>

BC – Health - Early Childhood Health and Screening Programs

<https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/managing-your-health/healthy-women-children/early-childhood-health-and-screening-programs?keyword=Newborn&keyword=screening>

Manitoba

<https://www.gov.mb.ca/health/publichealth/cpl/baby.html>

Maritime Newborn Screening Program

[http://www.iwk.nshealth.ca/sites/default/files/mnsp/disorder\\_list\\_en.pdf](http://www.iwk.nshealth.ca/sites/default/files/mnsp/disorder_list_en.pdf)

Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)

<http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/>

Newborn Screening Ontario (NSO)

<https://www.newbornscreening.on.ca/>

Perinatal Services BC

<http://www.perinataleservicesbc.ca/>

Saskatchewan – Screening and Reference Services

<https://www.saskhealthauthority.ca/Services-Locations/RRPL/Pages/Screening-and-Reference-Services.aspx>

## **États-Unis**

National Newborn Screening and Global Resource Center (NNSGRC)

<https://www.healthypeople.gov/2020/data-source/national-newborn-screen-and-global-resource-center>

Newborn Screening Coding and Terminology Guide (NSCTG)

<https://newbornscreeningcodes.nlm.nih.gov/nb/sc/>

<https://lhncbc.nlm.nih.gov/newbornscreeningcodes/nb/sc/resources.html>

US Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

<https://www.cdc.gov/>

## **Europe**

Allemagne — Rapport du programme de dépistage néonatal

<https://www.screening-dgns.de/reports.php>

Angleterre - Public Health England

<https://www.gov.uk/government/organisations/public-health-england>

Danemark – National Organization for Rare Disorders

<https://rarediseases.org/organizations/rare-diseases-denmark/>

Écosse - Scottish Government – Newborn Screening

<http://www2.gov.scot/Topics/Health/Services/Screening/Newborn>

France – Institut de veille sanitaire, santé publique

<http://invs.santepubliquefrance.fr>

Irlande - Newborn Screening

[www.newbornscreening.ie](http://www.newbornscreening.ie)

Portugal – Service national de santé

<http://www.insa.min-saude.pt/category/areas-de-atuacao/genetica-humana/programa-nacional-de-diagnostico-precoce>

Royaume-Uni - UK National Screening Committee

<https://www.gov.uk/government/groups/uk-national-screening-committee-uk-nsc>

Royaume-Uni – Newborn Bloodspot Screening Wales

<http://www.newbornbloodspotscreening.wales.nhs.uk/>

Suisse - Dépistage néonatal

<https://www.neoscreening.ch/en/>

## **Australasie**

Australie - Ministry of Health – NSW

<http://www.health.nsw.gov.au/publications/Pages/default.aspx>

Nouvelle-Zélande - Ministry of Health New Zealand

<http://www.health.govt.nz/>

Nouvelle-Zélande - National Screening Unit NZ

<https://www.nsu.govt.nz/pregnancy-newborn-screening>

**Sites d'organisations, d'associations scientifiques, de réseaux nationaux et internationaux engagés dans le dépistage, le diagnostic ou le suivi du déficit immunitaire combiné sévère**

***Canada***

Immunodeficiency Canada

<https://immunodeficiency.ca/newborn-screening-for-scid/>

Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO)

<http://rqmo.org/>

Société canadienne de pédiatrie (SCP)

<http://www.cps.ca/fr/>

***États-Unis***

Newborn Screening Translational Research Network

<https://www.nbstrn.org/>

American Academy of Allergy, Asthma & Immunology

<http://www.aaaai.org>

American Association for Clinical Chemistry (AACC)

<https://www.aacc.org>

American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)

<https://www.acmg.net/>

Association of State and Territorial Health Officials (ASTHO)

<http://www.astho.org/default.aspx>

Clinical & Laboratory Standards Institute: CLSI Guidelines

<https://clsi.org/>

Immune Deficiency Foundation

<http://www.primaryimmune.org>

Jeffrey Modell Foundation/Primary Immunodeficiency Resource Center

<http://www.info4pi.org>

US Immunodeficiency Network (USIDNET)

<http://www.usidnet.org>

## **Europe**

ImmunoDeficiency Resource, University of Tampere, Finland

<http://bioinf.uta.fi/idr/Immunology.shtml>

European Society for Immunodeficiencies (ESID)

<http://www.esid.org>

## **International**

Orphanet

<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>

Eurogentest

<http://www.eurogentest.org/index.php?id=160>

International Patient Organization for Primary Immunodeficiencies (IPOP)

<http://www.ipopi.org>

Latin American Society for Primary Immunodeficiencies (LASID)

<https://lasid.org>

## **Sites des laboratoires de biologie médicale en lien avec le dépistage néonatal, le diagnostic et le suivi du SCID**

### **Québec**

Laboratoire de biologie médicale du CUSM

<https://cusm.ca/laboratoires/profile/laboratoires-biologie-m%C3%A9dicale-cusm>

Laboratoire du CHUQ

<https://www.chudequebec.ca/professionnels-de-la-sante.aspx>

Laboratoires du CHU Sainte-Justine

<https://www.chusj.org/fr/soins-services/L/Laboratoires>

Laboratoires de biologie médicale du CIUSSS de l'Estrie – CHUS

<https://www.santeestrie.qc.ca/professionnels/ressources-pour-les-professionnels/laboratoires/>

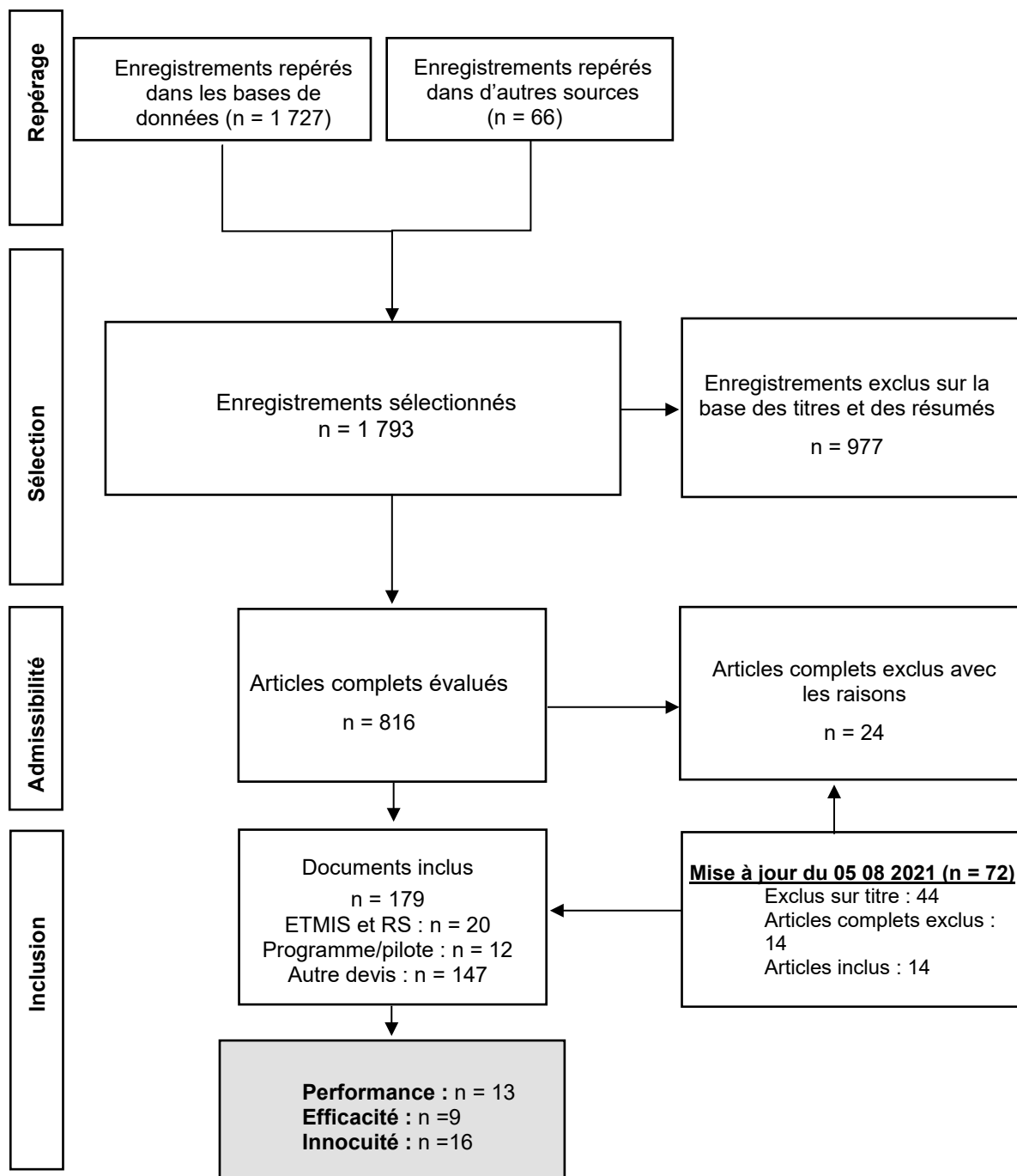
# ANNEXE C

## Processus de sélection des études

Figure C-1 Diagramme de flux

Années incluses dans le repérage :

1<sup>er</sup> janvier 2006 au 8 mars 2021, mise à jour le 5 août 2021



## ANNEXE D

### Raisons de l'exclusion des publications non retenues

**Tableau D-1 Publications non retenues pour l'évaluation de la performance et de l'efficacité du dépistage du SCID**

Référence	Raison
<b>Revue systématiques et rapport d'ETMIS exclus de la performance (5)</b>	
[van der Spek <i>et al.</i> , 2015]	Revue systématique antérieure à celle du UKNSC 2017 qui rapporte les résultats sur la performance du test de dépistage avec pratiquement les mêmes études que la revue plus récente.
[HPCGL, 2013]	Ce rapport d'ETMIS reprend les mêmes études que celles du rapport du UK NSC de 2012 et n'apporte pas d'éléments nouveaux pour démontrer la performance du test de dépistage du SCID.
[BazianLtd, 2012]	Rapport plus récent du UK NSC [UKNSC, 2017a]
[Lipstein <i>et al.</i> , 2010]	> 10 ans, et peu de données de résultats du programme
[ACHDNC, 2009a]	> 10 ans, et peu de données de résultats du programme
<b>Programme ou projet pilote exclu de l'évaluation de la performance (14)</b>	
[Audrain et Thomas, 2021]	Revue des études françaises sur le dépistage du SCID, qui présente partiellement les résultats préliminaires de l'étude NeoSKID où l'information est insuffisante pour l'évaluation de la performance.
[Gans et Gavrilova, 2020]	Étude rétrospective de 199 DN+ d'un centre de référence de l'État de New York. Données manquantes sur la population soumise au dépistage et population non représentative de la répartition ethnique du reste de l'État.
[Argudo-Ramirez <i>et al.</i> , 2019]	Article plus récent et de plus grande envergure sur la même population
[NSO, 2019]	Rapport annuel du programme de dépistage de l'Ontario, qui ne présente pas assez de détails (méthode, cible, FP, FN) pour évaluer la performance du SCID
[Al-Mousa <i>et al.</i> , 2018]	Pilote rétrospectif de validation sur < 10 000 échantillons
[Audrain <i>et al.</i> , 2018]	L'étude plus récente de Thomas [2019] présente les résultats de l'étude française DEPISTREC.
[Richards <i>et al.</i> , 2018]	Pilote rétrospectif de validation sur < 10 000 échantillons
[Zetterström <i>et al.</i> , 2017]	L'étude plus récente de Göngrich et ses collaborateurs [2021] présente les résultats plus récents de la première année du programme de la Suède.
[Kanegae <i>et al.</i> , 2017]	Pilote rétrospectif de validation sur < 10 000 échantillons
[Blom <i>et al.</i> , 2017]	Pilote rétrospectif de validation sur < 10 000 échantillons
[Barbaro <i>et al.</i> , 2017]	Pilote rétrospectif de validation sur < 10 000 échantillons
[Tagliaferri <i>et al.</i> , 2017]	Pilote rétrospectif de validation sur < 10 000 échantillons
[Nourizadeh <i>et al.</i> , 2018]	Pilote rétrospectif de validation sur < 10 000 échantillons
[de Felipe <i>et al.</i> , 2016]	Pilote prospectif sur < 10 000 échantillons

Référence	Raison
<b>Revue systématique et rapport d'ETMIS exclus de l'évaluation de l'efficacité (3)</b>	
[Mauracher <i>et al.</i> , 2017]	Pas de donnée sur les résultats cliniques permettant d'évaluer l'efficacité du dépistage
[HPCGL, 2013]	Ce rapport d'ETMIS reprend pratiquement les mêmes études que celles du rapport du UK NSC de 2012 et n'apporte pas d'éléments nouveaux pour prouver l'efficacité du dépistage du SCID.
[Lipstein <i>et al.</i> , 2010]	Cette revue systématique reprend les mêmes études que le rapport d'ETMIS de l'ACHDNC 2009 pour ce qui est de l'efficacité du traitement
<b>Études primaires exclues pour l'évaluation de l'efficacité (2)</b>	
[Dvorak <i>et al.</i> , 2013]	Étude comparative avec trois groupes de repérage (DN, Hx fam. et clinique) de cas de SCID classique et atypique, mais dont les résultats cliniques comparent principalement les deux types du SCID et non le type de repérage.
[Krantz <i>et al.</i> , 2019]	Comparaison des cas de deux sœurs avec une identification précoce et tardive, n trop faible et n'est pas une évaluation de l'efficacité du DN.

Sigles et acronyme : DN : dépistage néonatal; ETMIS : évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé; FN : faux négatif; FP : faux positif; Hx fam. : histoire familiale; NN : nouveau-nés; SCID : déficit immunitaire combiné sévère; UK NSC : United Kingdom National Screening Committee.

## ANNEXE E

### Modalités diagnostiques - Tests génétiques

Tableau E-1 Comparaison des méthodes de tests génétiques

Méthode	Couverture	Force	Faiblesse
Séquençage Sanger (SS)	Un seul gène	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Faible coût</li> <li>▪ Résultat rapide</li> <li>▪ &gt; 99 % de précision</li> <li>▪ Peu de variants de signification incertaine</li> <li>▪ Pas de découverte secondaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Couverture limitée des séquences partagées avec des pseudogènes</li> <li>▪ Mauvaise ou pas de détection de               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mosaïcisme</li> <li>- Nombre de copies et variants structurels</li> <li>- Portions du gène non incluses dans le test</li> </ul> </li> <li>▪ Nécessite un diagnostic bien défini et un nombre de gènes candidats</li> <li>▪ Les variants/gènes doivent être mis à jour avec les nouvelles découvertes</li> <li>▪ Le coût du séquençage par gène est supérieur à celui d'autres méthodes.</li> </ul>
Hybridation génomique comparative	Normalement, couvre le génome entier	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Détection du nombre de copies des variants</li> <li>▪ Détection de l'absence d'hétérozygotie</li> <li>▪ Tolérance pour les échantillons de qualité inférieure</li> <li>▪ Rapidité d'obtention du résultat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Détection médiocre ou inexistante de :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Variants rares d'un seul nucléotide</li> <li>- Petites duplications et délétions ou réarrangements chromosomiques qui n'affectent pas le nombre de copies de nucléotides.</li> <li>- Mosaïcisme de bas niveau</li> </ul> </li> <li>▪ La détection des variants peut dépendre de la résolution.</li> <li>▪ Nombre de copies des variants d'importance incertaine.</li> </ul>
Panel de gènes ciblés par séquençage de nouvelle génération	Multiples gènes candidats	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Séquençage simultané de plusieurs gènes</li> <li>▪ Détection du mosaïcisme</li> <li>▪ Coût global inférieur à WES ou WGS</li> <li>▪ Rapidité d'obtention du résultat</li> <li>▪ Peu de variants de signification incertaine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mauvaise couverture des séquences partagées avec pseudogènes</li> <li>▪ Détection limitée de :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nombre de copies et variants structurels</li> <li>- Variants non ciblés et non codants</li> <li>- Défauts dans les gènes exclus du panel</li> </ul> </li> </ul>

Méthode	Couverture	Force	Faiblesse
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pas de résultats secondaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nécessite un diagnostic et des gènes candidats bien définis</li> <li>▪ Les variants/gènes doivent être mis à jour avec les nouvelles découvertes <ul style="list-style-type: none"> <li>- Incapacité à détecter de nouvelles maladies génétiques</li> </ul> </li> </ul>
WES	Presque tous les exons/séquences codantes (environ 21 000 gènes ou 1,5 % du génome entier)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Séquençage des régions codantes non biaisé &gt; 90 % des gènes connus</li> <li>▪ Détection du mosaïcisme</li> <li>▪ Découverte de nouveaux gènes qui causent des maladies</li> <li>▪ Moins cher que WGS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Couverture médiocre ou limitée de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Régions riches en guanosine-cytosine</li> <li>- Séquences partagées avec des pseudogènes</li> <li>- Régions non codantes</li> </ul> </li> <li>▪ Détection limitée du nombre de copies et de variants structurels</li> <li>▪ Détection de variants de signification incertaine</li> <li>▪ Découvertes secondaires</li> <li>▪ Coût plus élevé qu'avec le SS ou le panel de gènes ciblés</li> <li>▪ Temps d'obtention de résultats parfois plus lent qu'avec le SS ou le panel de gènes ciblés</li> <li>▪ Taux d'erreur de séquençage supérieur à celui du SS ou du panel de gènes ciblés</li> </ul>
WGS	Presque toutes les régions codantes et non codantes (3,2 milliards de paires de base)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Approche non biaisée</li> <li>▪ Profondeur de lecture uniforme</li> <li>▪ Identification des variants dans les régions codantes et les régions non codantes, y compris régions riches en guanosine-cytosine et les séquences partagées avec des pseudogènes</li> <li>▪ Possibilité de détecter le nombre de copies et de variants structurels</li> <li>▪ Découverte de nouveaux gènes qui causent des maladies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Identifie de nombreux variants de signification incertaine, y compris des variants non codants</li> <li>▪ Découvertes secondaires</li> <li>▪ Coût le plus élevé</li> <li>▪ Temps d'obtention du résultat le plus lent</li> <li>▪ Stockage difficile à long terme d'une quantité immense de données</li> <li>▪ Taux d'erreur de séquençage supérieur à celui du SS ou du panel de gènes ciblés</li> </ul>

Sigle et acronyme : SS : séquençage Sanger; WES : séquençage de l'exome entier; WGS : séquençage du génome entier.

## ANNEXE F

### Performance du test TREC pour le dépistage du SCID

Tableau F-1 Description de la revue systématique qui a évalué la performance du test de dépistage néonatal du SCID

	[UKNSC, 2017a]
<b>Période couverte</b>	2011-octobre 2016
<b>Nombre d'études (total de participants)</b>	15 (plus de 3,15 millions)
<b>Caractéristiques des études retenues</b>	11 études pilotes ou de faisabilité comprenant des analyses rétrospectives sur des échantillons positifs pour le SCID, soit comme partie d'une étude pilote populationnelle ou en comparaison avec des échantillons de sang séché fraîchement prélevé et 4 études de cohortes prospectives (programmes des É-U) sur le dépistage du SCID chez les nouveau-nés par le test TREC sur un échantillon sanguin séché. Standards de référence : cytométrie de flux, tests génétiques et/ou détection clinique ultérieure du SCID
<b>Critères d'exclusion</b>	Études non humaines, <i>two gate study designs</i> , articles non disponibles en anglais, lettres, éditoriaux et communications, littérature grise et résumés de conférences.
<b>Caractéristiques des participants</b>	Nouveau-nés en période néonatale qui ont eu un dépistage du SCID par TREC sur un échantillon sanguin séché avec une confirmation par cytométrie de flux ou test génétique (standard de référence)
<b>Maladies ciblées</b>	Primaires : SCID classique et atypique ( <i>leaky</i> SCID et syndrome d'Omenn)*
<b>Autres maladies identifiées ou découvertes fortuites</b>	Autres LLT non SCID et variants du SCID
<b>Évaluation des sources d'hétérogénéité</b>	Aucune méta-analyse/mise en commun des données statistiques n'a été réalisée. Large variation de valeurs seuils.
<b>Évaluation de la qualité des études et des biais de publication</b>	L'évaluation de la qualité des études avec l'outil QUADAS n'a pas été possible à cause de la nature des études incluses où les tests diagnostiques ne sont réalisés que sur les échantillons positifs au dépistage. La qualité méthodologique de chacune des 15 études incluses a été plutôt évaluée par l'outil STARD. Le problème le plus fréquent est le manque de suivi à long terme des cas normaux pour trouver des FN.

\* Ceci est la classification mentionnée dans le texte, mais dans les tableaux de données, le *leaky* SCID et le syndrome d'Omenn se trouvent parfois avec les découvertes fortuites.

Sigles, acronyme et abréviation : asympto. : asymptomatiques; dx : diagnostic; É-U : États-Unis; FN : faux négatif; LLT : lymphopénie à lymphocytes T; PIDTC : Primary Immune Deficiency Treatment Consortium; SCID : déficit immunitaire combiné sévère; TREC : cercles d'excision des récepteurs des lymphocytes T.

**Tableau F-2 Description des études sur la performance du test TREC pour le dépistage néonatal du SCID**

Étude (pays, région)	Type d'étude	Période (N <sup>bre</sup> de participants)	Âge au prélèvement (médiane)	Conditions de dépistage		Résultats du test de dépistage				
				VS*	Critère pour une réf dx	Résultat anormal	VP (détails)	Cibles secondaires (détail)	FP	FN
[Argudo-Ramírez <i>et al.</i> , 2021] (Espagne, Catalogne)	Rapport de prog.	2017-2020 (220 706) †	44 h à 7 jours – Médiane 50 h (49-60)	TREC ≤ 24 copies/μ L*	Si TREC ≤ VS ou si 2/3 TREC entre 10 et 19 copies/μL, 2 <sup>e</sup> prélèvement ou réf. immédiate si TREC ≤ 10 copies/μL	DN+ : 48 Dx : 43†	3  (1 SCID classique, 1 syndrome d'Omenn, 1 LLT avec variant PNP†)	18  (9 LLT syndromiques, 2 LLT secondaires, 4 LLT idiopathiques, 3 prématurités)	22	n.d.
[Bækvad-Hansen <i>et al.</i> , 2021] (Danemark)	Rapport de prog.	Février à novembre 2020 (53 221)	48-72 h	TREC < 100 copies par 10 <sup>5</sup> cellules	Si TREC < 50 copies par 10 <sup>5</sup> cellules après reprise en duplicata	DN+ : 1 Dx : 1	0	1 (LLT syndromique)	0	n.d.
[Blom <i>et al.</i> , 2021a] (Pays-Bas)	Rapport de pilote	2018-2020 (140 593)	72-168 h <sup>‡</sup>	TREC ≤ 10 copies/ poinçon de 3,2 mm	Si TREC ≤ VS à deux occasions	DN+ : 47 Dx : 47	1  (SCID classique)	41  (8 LLT syndromiques, 28 LLT secondaires, 5 LLT idiopathiques)	5	n.d.
[Göngrich <i>et al.</i> , 2021] (Suède)	Rapport de prog.	2019-2020 (115 212) <sup>§</sup>	48-72 h – 58,1 h (49,9- 73,9)	TREC ≤ 10 copies/ puit*	Si TREC ≤ VS, reprise sur le même prélèvement en duplicata Si TREC ≤ 6 copies/puit pour 4 reprises; réf. immédiate	DN+ : 68 Dx : 68	3  (SCID classique)	18  (8 LLT syndromiques, 5 LLT secondaires, 4 LLT idiopathiques, 1 prématurité)	47	0
[Hale <i>et al.</i> , 2021] (É-U, Massachusetts)	Rapport de prog.	2009-2019 (720 038)	<30 jours <sup>  </sup>	TREC < 252 copies/μL	Réf. immédiate si TREC indétectable ou si < VS à deux occasions sans avoir eu de résultats > VS <sup>  </sup>	DN+ : 237 Dx : 190 §	9  (7 SCID classique et 2 <i>leaky</i> SCID)	160  (7 CID, 57 LLT syndromiques, 37 LLT secondaires, 32 LLT)	21	0

Étude (pays, région)	Type d'étude	Période (N <sup>bre</sup> de participants)	Âge au prélèvement (médiane)	Conditions de dépistage		Résultats du test de dépistage				
				VS*	Critère pour une réf dx	Résultat anormal	VP (détails)	Cibles secondaires (détail)	FP	FN
								idiopathiques, 27 LLT prématurité)		
[Thorsen <i>et al.</i> , 2021] (É-U, Wisconsin) ;	Rapport de prog.	2009-2018 (607 543)**	24-48 h	Basé sur des intervalles ajustés en fonction de l'âge avec un nombre initial de lymphocytes T CD3 + inférieur au 10 <sup>e</sup> percentile	Si < VS reprise du test TREC sur 2 poinçons supplémentaires	DN+ : 68 Dx : 68	8  (4 SCID classiques, 2 atypiques, 2 syndromes d'Omenn)	26  (10 LLT idiopathiques, 14 LLT syndromiques, 2 LLT secondaires)	34	0
[Gizewska <i>et al.</i> , 2020] (Allemagne- Pologne)	Rapport de pilote	2018-2019 (44 287)	3 à 5 jours	TREC ≤ 6 copies/μL	Si TREC ≤ VS reprise du test en duplicata sur le premier prélèvement Si TREC < 1 copies/μL lors de reprise sur premier prélèvement = réf. immédiate. Si TREC 1–6 copies/μL : second prélèvement requis	DN+ : 6 Dx : 6 <sup>††</sup>	1  (SCID classique)	4  (1 CID, 1 LLT secondaire, LLT, 1 LLT idiopathique, 1 LLT prématuré) <sup>††</sup>	1	n.d.
[Strand <i>et al.</i> , 2020] (Norvège)	Rapport de prog.	2018-2019 (88 000)	48-72 h	1 <sup>re</sup> intention : TREC ≤ 25 copies/μ L 2 <sup>e</sup> intention : séquençage	Si TREC ≤ VS : 2 <sup>e</sup> poinçon. Si TREC ≤ 5 copies/μL = réf . immédiate pour 2 <sup>e</sup> intention.	DN+ : 6 Dx : 6 <sup>††</sup>	3  (SCID classiques)	3  (1 LLT secondaire, 2 LLT syndromiques)	0	0

Étude (pays, région)	Type d'étude	Période (N <sup>bre</sup> de participants)	Âge au prélèvement (médiane)	Conditions de dépistage		Résultats du test de dépistage					
				VS*	Critère pour une réf dx	Résultat anormal	VP (détails)	Cibles secondaires (détail)	FP	FN	
				de nouvelle génération	Si 2 <sup>e</sup> poinçon entre 5-25 copies/ $\mu$ L ; test de 2 <sup>e</sup> intention <sup>††</sup>						
[Amatuni <i>et al.</i> , 2019] (É-U, Californie)	Rapport de prog.	2010-2017 (3 252 156)	n.d <sup>§§</sup>	TREC $\leq$ 18 copies/ $\mu$ L	Si TREC < 4 copies/ $\mu$ L réf. immédiate Si TREC 4– 18 copies/ $\mu$ L = DN+	DN+ : 562 Dx : 562	50 (38 SCID classiques, 8 <i>leaky</i> SCID et 3 syndromes d'Omenn, 1 n.d.)	163 (25 LLT secondaires, 33 idiopathiques, 72 syndromiques, 33 prématurés)	349	0	
[Thomas <i>et al.</i> , 2019] (France)	Rapport de pilote	2014-2017 (190 517) <sup>  </sup>	3 jours <sup>  </sup>	TREC $\leq$ 34 copies/ $\mu$ L	Si 2 valeurs/3 TREC < 11 copies/ $\mu$ L sur premier poinçon ou si résultats initiaux non concluants et 2 <sup>e</sup> poinçon non concluant avec 2/3 valeurs (copies/ $\mu$ L) entre 10 and 21	DN+ : 165 Dx : 153 <sup>  </sup>	6 (3 SCID classiques et 3 <i>leaky</i> SCID) <sup>  </sup>	56 (15 LLT secondaires, 27 idiopathiques, 7 syndromiques, 7 prématurés)	91	0	
[Chien <i>et al.</i> , 2017] (Taiwan)	Rapport de pilote	2010-2016 (920 398)	3 jours	3 centres <sup>***</sup> : A) NTUH : TREC $\leq$ 40 copies/ $\mu$ L B) CFOH : TREC $\leq$ 50 copies/ $\mu$ L* C) TIP : TREC $\leq$ 25 copies/ $\mu$ L	A) Si TREC $\leq$ VS reprise du test sur 2 <sup>e</sup> poinçon. Si TREC = 0 réf. immédiate. Si TREC entre 0-40 2 <sup>e</sup> prélèvement et réf si $\leq$ VS B et C) Si TREC $\leq$ VS reprise du test 2 <sup>e</sup> prélèvement	DN+ : 175 Dx : 175	7 (SCID classiques)	129 (8 LLT variants SCID, 20 LLT syndromiques, 24 LLT secondaires, 59 prématurés, 14 LLT idiopathiques ou autres et 4 n.d.)	39	0	

Étude (pays, région)	Type d'étude	Période (N <sup>bre</sup> de participants)	Âge au prélèvement (médiane)	Conditions de dépistage		Résultats du test de dépistage				
				VS*	Critère pour une réf dx	Résultat anormal	VP (détails)	Cibles secondaires (détail)	FP	FN
[Rechavi <i>et al.</i> , 2017] (Israël)	Rapport de prog.	2015-2016 (177 277) <sup>†††</sup>	n.d.	TREC ≤ 23 copies/ poinçon*	2 résultats ≤ VS consécutifs sur 2 prélèvements sanguins	DN+ : 46 Dx : 46	8 (5 SCID classiques et 3 <i>leaky</i> SCID)	27 (9 LLT syndromiques, 4 LLT secondaires, 9 LLT prématurités, 5 LLT idiopathiques)	11	0

\* Dans plusieurs études, les valeurs seuils ont changé en cours de pilote ou de programme et les valeurs présentées sont les plus récentes employées.

† L'étude d'Argudo-Ramirez et ses collaborateurs [2021] portait initialement sur 222 857 participants au dépistage néonatal, mais 2 151 échantillons ont été exclus du test TREC lorsque prélevé avant 44 heures ou après 7 jours de vie; ou dans les cas de transfusion ou de mauvaise amplification de l'ADN et l'analyse portait donc sur 220 706 bébés; 5 bébés qui avaient eu un DN+ étaient toujours en investigation et sans dx formel au moment de la publication ont aussi été exclus des calculs sur la performance. Ces auteurs estiment avoir identifié 3 cas de SCID avec le dépistage néonatal, mais un des cas est un DIP classifié dans « autres défauts » selon la classification de l'IUIS.

‡ L'âge au moment du prélèvement sanguin provient d'une étude pilote précédente du même groupe, soit [Blom *et al.*, 2017].

§ Dans l'étude de Göngrich et ses collaborateurs [2021], 570 enfants qui avaient entre 28 jours et 2 ans au moment du test et 4 nouveau-nés perdus de vue au suivi ont été exclus du nombre total de participants rapporté de 115 786 ainsi que de tous les calculs de performance.

|| Dans l'étude de Hale et ses collaborateurs [2021], il est mentionné que l'âge au prélèvement est de moins de 30 jours alors que dans le prospectus du programme de dépistage néonatal de cet État on mentionne que le spécimen est idéalement recueilli entre 24 et 48 h (<https://nensp.umassmed.edu/sites/nensp.umassmed.edu/files/English.pdf>). Hale et ses collaborateurs [2021] ont modifié leur algorithme pour les bébés prématurés ou aux soins intensifs qui peuvent avoir plusieurs tests de TREC pendant leur séjour et on ne les oriente pas vers la cytométrie de flux s'ils ont obtenu au moins une valeur TREC normale. Ces auteurs mentionnent 237 bébés orientés, y compris 35 qui avaient déjà eu une valeur TREC normale et 12 bébés décédés sans diagnostic qui ont été exclus; 190 bébés avaient eu un diagnostic.

\*\* L'étude de Thorsen et ses collaborateurs [2021] mentionne 670 580 participants au dépistage, mais comme elle présente les résultats du dépistage néonatal du SCID pour les bébés à terme seulement, les participants admissibles pour les calculs de performance représentent 607 543 participants. Les bébés prématurés faisaient l'objet d'un algorithme différent.

†† Gizewska et ses collaborateurs [2020] utilisaient le test combiné de TREC/KREC. Le nombre de DN+ rapporté dans l'étude était de 8 dont 2 à cause du KREC qui ont été exclus dans ce tableau et le nombre de dx secondaire était de 6 dont 2 liés au KREC (LLB transitoire due à une immunosuppression chez la mère et 1 cas de AR-agammaglobulinémie).

†† Strand et ses collaborateurs [2020] ont utilisé le séquençage de nouvelle génération comme test de 2<sup>e</sup> intention avant la référence Dx. Les auteurs mentionnent 4 cas de SCID/CID identifiés comme VP. Le nouveau-né identifié avec le gène *NBN* défectueux a été inscrit dans les cibles secondaires, car il ne s'agit pas d'un gène connu impliqué dans le SCID.

§§ Amatuni et ses collaborateurs [2019] ne mentionnent pas à quel moment le prélèvement sanguin est réalisé, mais selon programme américain ce serait entre 24 et 48 h.

||| L'étude de Thomas et ses collaborateurs [2019] portait sur 190 517 participants au dépistage néonatal, mais 53 échantillons ont été exclus du test TREC à cause d'un décès ou le refus des parents et 12 résultats de TREC ont été exclus à cause du décès des participants avant la confirmation du dx, pour un total de 190 452 participants qui ont servi à l'analyse sur la performance et 153 DN+ plutôt que les 165 mentionnés par les auteurs. L'âge au prélèvement pour cette étude provient de [Audrain *et al.*, 2018]. Bien qu'il n'y ait pas d'information sur les résultats cliniques des *leaky* SCID outre le fait qu'ils font partie des 62 cas de LLT, l'INESSS a inclus ces 3 cas avec les VP à des fins de comparaison avec les autres études, même si les auteurs ne semblent pas les considérer ainsi.

\*\*\* Dans l'étude de Chien, le centre CFOH a utilisé une VS de 35 durant 5 ans avant de la réviser à 50 copies/µl.

††† L'étude de Rechavi et ses collaborateurs [2017] portait initialement sur 188 162 participants au dépistage néonatal, mais après exclusion des données incomplètes, des erreurs de cas avec problèmes d'amplification, un total de 177 277 échantillons a été analysé dans ce programme.

Signes, acronymes et abréviations : asympto. : asymptomatique ; CFOH : Chinese Foundation of Health ; CID : déficit immunitaire combiné ; Dx : diagnostic ; Dn+ : dépistage néonatal positif ; Éval. : évaluation ; FN : faux négatif ; FP : faux positif ; KREC : cercles d'excision de restriction kappa ; LLT : lymphopénie à lymphocytes T ; N<sup>bre</sup> : nombre ; n. d. : non déterminé ; NN : nouveau-né ; NTUH : National Taiwan University Hospital ; prog. : programme ; prosp. : prospective ; réf. : référence ; rétros. : rétrospective ; SCID : déficit immunitaire combiné sévère ; TIP : Taipei Institute of Pathology ; TREC : cercles d'excision des récepteurs des lymphocytes T ; VP : vrai positif ; VS : valeur seuil.

**Tableau F-3 Utilisation de trousse commerciales par des études de performance retenues**

Étude (pays)	TREC*	TREC/KREC†
Argudo-Ramírez <i>et al.</i> [2021] (Espagne)	√	
Bækvad-Hansen <i>et al.</i> [2021] (Danemark)	√	
Blom <i>et al.</i> [2021a] (Pays-Bas)	√	
Göngrich <i>et al.</i> [2021] (Suède)		√
Gizewska <i>et al.</i> [2020] (Allemagne/Pologne)		√
Strand <i>et al.</i> [2020] (Norvège)	√	
Amatuni <i>et al.</i> [2019] (Californie, États-Unis)	√	
Thomas <i>et al.</i> [2019] (France)	√	
Chien <i>et al.</i> [2017] (Taiwan)	√	
Rechavi <i>et al.</i> [2017] (Israël)	√	

\* Tous les programmes qui ont utilisé une trousse pour le test TREC ont choisi le EnLite Neonatal TREC kit™ (Perkin Elmer), sauf le Danemark qui a utilisé la trousse Eonis PCR kit (Perkin Elmer, Turku, Finlande).

† (Le test KREC permet de quantifier les lymphocytes B nouvellement produits et ainsi de repérer des lymphopénies en lymphocyte B, l'agammaglobulinémie et le SCID-ADA à présentation tardive, notamment. La trousse utilisée était SPOT-it™ TK (Immuno IVD, Suède).

Acronymes : KREC : cercles d'excision de restriction kappa; TREC : cercles d'excision des récepteurs des lymphocytes T.

## ANNEXE G

### Efficacité du dépistage néonatal du SCID

Tableau G-1 Qualité des études comparatives selon l'outil CASP pour les cohortes

CASP*		[Chien <i>et al.</i> , 2015]	[Thomas <i>et al.</i> , 2019]
Validité de l'étude	Question bien définie?	Oui	Oui
	Recrutement acceptable?	Oui	Oui
	Mesure précise de l'exposition?	Oui	Oui
	Mesure précise des résultats, de façon à réduire le biais?	Oui	NSP
	Facteurs confusionnels importants pris en considération?†	NSP	NSP
	Facteurs confusionnels potentiels pris en considération dans méthodologie et analyses?	Non	Non
	Suivi exhaustif?	Non	Oui
	Suivi assez long?	Non	NSP (18 mois)
Validité des résultats	Résultats de cette étude?	Mortalité à la transplantation 0/3 (DN) 2/2 non soumis au dépistage	<p>Infection prétransplantation : DN 2/2, 3/3 pour bébés soumis au dépistage et 5/18 pour bébés non soumis au dépistage</p> <p>Mortalité prétransplantation 0/2 (Dn) 0/3 Hx fam vs 5/25 (20 %)</p> <p>Mortalité post-transplantation 1/2 (50 %) DN vs 0/3 hx fam. vs 0/20 pour bébés non soumis au dépistage</p> <p>Survie globale : 50 % DN, 100 % Hx fam. et 80 % non DN à 18 mois</p>
	Précision des résultats?	Peu précis en raison du faible N, surtout pour les cas dépistés. Pas d'intervalle de confiance	Peu précis en raison du faible N, surtout pour les cas dépistés. Pas d'intervalle de confiance
	Résultats crédibles?	Oui	Oui
Utiles	Résultats pouvant s'appliquer ici?	Oui	Oui

CASP*		[Chien <i>et al.</i> , 2015]	[Thomas <i>et al.</i> , 2019]
	Résultats correspondant à ceux d'études antérieures	Oui	Oui
	Est-ce que cette étude pourrait influencer sur la pratique?	Oui	Oui

\* Traduction libre de l'outil *Critical Appraisal Skills Programme*© (CASP) pour les études de cohortes, utilisé en vertu de la licence Attribution ([www.casp-uk.net](http://www.casp-uk.net)).

† Aucune étude n'a tenu compte de facteurs confusionnels importants tels que des différences de statut socio-économique, de race, qui peuvent affecter la survie des bébés atteints du SCID.

Sigles et acronyme : CASP : *Critical Appraisal Skills Programme*; chx : chirurgie; DN : dépistage néonatal; dx : diagnostic; Hx fam. : histoire familiale; IC : insuffisance cardiaque; NN : nouveau-né; NSP : ne sais pas; pts : patients; RC : rapport de cotes; signif. : significativement.

**Tableau G-2 Description des études apportant des preuves liées au traitement précoce du SCID**

Référence (pays)	Type d'étude (années)	Participants	Déf. précoce/tardif	Survie postgreffe
Railey 2009 (É-U)	Cohortes de pts consécutifs	124 survivants de 161 pts atteints du SCID qui ont reçu une greffe dans un centre. 48 précoces et 113 tardifs	< 3,5 mois > 3,5 mois	Kaplan-Meier, groupe précoce 96 %; IC95 %, 84 % à 99 %). Survie dans le groupe tardif : 70 % (IC95 %, 60 %-77 %). Diff. significative (P = 0,0049)
Sarzotti-Kelsoe 2009 (É-U)	Cohortes de pts consécutifs	128 survivants de 163 pts atteints du SCID qui ont reçu une greffe principalement dans un centre	n.d.	n.r.
Patel 2008 (É-U)	CR	25 pts atteints du SCID qui ont reçu une greffe dans un centre	n.d.	Meilleure survie avec donneur apparenté
Patel 2009 (É-U)	CR	23 pts atteints du SCID qui subissent une greffe dans un centre	n.d.	Kaplan-Meier pour groupe non apparenté (72 % ; IC95 %, 46 % à 89 %) apparenté (100 %; IC à 95 %, 46 % à 100 %) (P = 0,4)
Gennery 2010 (Europe)	CR	Données d'un registre de 699 pts qui ont subi une greffe pour SCID de 37 centres. N = 289 < 6 mois, n = 253	3 groupes : < 6 mois, 6-11 mois et > 12 mois	Analyse univariée % de survie à 10 ans : transplantation < 6 mois : N = 289, (IC95 %) = 68 (62-74). Transplantation 6-11 mois : N = 253,

Référence (pays)	Type d'étude (années)	Participants	Déf. précoce/tardif	Survie postgreffe
		6-11 mois et n = 145 > 12 mois		(IC95 %) = 59 (53-67). Transplantation > 12 mois : N = 145, (IC95 %) 51 (42-61). P = 0,0008. Analyse <u>multivariée</u> RR : Transplantation < 6 mois : HR (IC95 %) = 1. Transplantation 6-11 mois : (IC95 %) = 1,3 (0,9-1,9), P = 11,1. Transplantation > 12 mois : (IC95 %) : 2,4 (1,6-3,5), p < 0,0001
Chan 2011 (É-U)	Sondage rétrospectif	Enquête envoyée aux 126 familles des bases de données de fondations américaines identifiées comme ayant un membre atteint du SCID ou du syndrome d'Omenn parmi les 158 cas.	n.d.	Ceux qui ont été traités et ont survécu (n = 78) ont été, en moyenne, traités à l'âge de 29 semaines. Ceux qui ont été traités, mais sont décédés (n = 20) ont été traités en moyenne à 57 semaines. Diff. significative (p = 0,038).
Brown 2011 (Royaume-Uni)	CR	48 personnes atteintes du SCID identifiés cliniquement et 60 frères et sœurs des 48 patients index atteints du SCID et identifiés par l'histoire familiale dans 2 centres au Royaume-Uni.	Dx prénatal ou à la naissance vs dx clinique	La survie globale dans la cohorte des cas identifiés cliniquement était de 40 % et la survie globale dans la cohorte des frères et sœurs était de 90 %.
Bertrand 1999 (Europe)	CR	56 pts atteints du SCID B- et 122 pts SCID B+ de 18 centres en Europe subissant une greffe. N = 41 B+ et n = 21 B- < 6 mois, n = 51 B+ et n = 26 B- 6-12 mois et n = 30 B+ et n = 9 B- > 12 mois	3 groupes : < 6 mois, 6-12 mois et > 12 mois	L'âge à la greffe a eu un impact significatif sur la survie avec la prise de greffe pour les personnes avec B+ SCID (73 % < 6 mois vs 53 % > 6 mois) ( <i>log-rank</i> stratifié, P < 0,05), mais pas pour les personnes avec B-

Référence (pays)	Type d'étude (années)	Participants	Déf. précoce/tardif	Survie postgreffe
				SCID (42 % vs 31 %) (log-rank stratifié, NS).
Giri 1994 (Australie et N - Z)	CR	9 pts atteints du SCID.	n.d.	Corrélation de l'état clinique prégreffe avec le résultat de la greffe : aucun des 5 sujets infectés au cours de la semaine précédant la greffe n'a survécu.
Honig 2007 (Allemagne)	Cohortes	15 pts atteints du SCID ADA qui ont subi une greffe dans 2 centres	n.d.	Survie supérieure avec les donneurs familiaux HLA-identiques au suivi moyen de 14,6 ans.
Mazzorali 2007 (Italie)	CR	58 pts consécutifs avec immunodéficience T-sévère qui ont subi une greffe dans un centre	n.d.	Survie supérieure avec les donneurs familiaux (frère-sœur) HLA-identiques vs donneurs familiaux non HLA identiques
Myers 2002 (É-U)	Cohortes rétrospective / prospective	21 pts atteints du SCID qui ont reçu une greffe à < 28 jours de vie dans un centre pendant une période de 19,2 ans comparés à 96, dont 70 pts qui avaient reçu avec succès une greffe après 28 jours.	Greffe ≤ 28 jours ou > 28 jours	Survie du groupe précoce 20/21 (95 %) et du groupe tardif 71/96 (74 %).
Cipe 2012 (Turquie)	CR	18 pts qui ont subi 30 greffes pour un DIP, dont 15 SCID. 13/18 avaient reçu la greffe > 3 mois	n.d.	10/15 pts atteints du SCID ont survécu à la greffe
Pai 2014 (É-U)	CR	240 pts atteints du SCID classique ont reçu une greffe dans 25 centres. N = 68 précoces et n = 172 tardifs	≤ 3,5 mois > 3,5 mois.	Taux de survie globale à 5 ans : transplantation à ≤ 3,5 mois : 94 % (64/68) vs transplantation > 3,5 mois : 90 % (21/23) sans antécédent d'infection, > 3,5 mois avec antécédent : 82 % (48/58) et >

Référence (pays)	Type d'étude (années)	Participants	Déf. précoce/tardif	Survie postgreffe
				3,5 mois avec infection active à la greffe : 50 % (45/91). Les bébés du groupe précoce avaient des taux de survie plus élevés, quel que soit le type de donneur ou le conditionnement.
Neven 2009 (France)	CR	90 pts atteints du SCID qui ont reçu une greffe dans un centre et en vie 2 ans après. 23 ≤ 3,5 mois et 67 > 3,5 mois	n.d.	Analyse univariée de l'âge à la transplantation, mais données non rapportées car les facteurs négatifs dans l'analyse n'étaient pas représentés. Transplantation de rappel : 12/90 (12 %) ont reçu 1 ou 2 rappels 2,5 à 15 ans après la première greffe; Survie globale = 91 %
Rogers 2001 (Royaume-Uni)	Cohorte	11 pts atteints du SCID ADA qui ont survécu à une greffe (sur 13) dans un centre comparativement à 11 pts qui ont reçu une greffe pour un autre type de SCID	n.d.	n.r.
Slatter 2008 (Royaume-Uni)	CR	Tous les pts avec immunodéficience T-sévère qui ont subi deux types de greffe (n = 19 dans chaque groupe) dans un centre et survécu > 2 ans après	n.d.	n.r.
Titman 2008 (Royaume-Uni)	Étude observationnelle	105 pts (sur 117 admissibles) atteints du SCID qui ont reçu une greffe dans un centre	n.d.	Pas de diff. significative dans le score de QI du groupe précoce = 85,2 (SD = 24,2), score de QI moyen du groupe tardif 85,8 (SD = 17,5), p = 0,90

Référence (pays)	Type d'étude (années)	Participants	Déf. précoce/tardif	Survie postgreffe
Teigland 2013 (É-U)	Cohorte rétrospective / prospective	49 pts atteints du SCID qui ont reçu plus d'une greffe de la même ou de différentes sources sont comparés à 122 personnes qui ont reçu une seule greffe	n.d.	Le taux de survie des pts qui ont eu une seule greffe était supérieur (80,3 %) au taux de survie des pts qui ont eu plusieurs greffes (63 %)
Wahlstrom 2016 (É-U)	CR	74 pts atteints du SCID qui ont reçu leur première greffe à l'UCSF. N = 32 0-35 mois, n = 13 3,5-6 mois, n = 18 6 mois-12 mois et n = 11 > 12 mois	4 groupes : 0-3, 5 mois 3,5-6 mois 6 mois-12 mois > 12 mois	72 personnes ont survécu > 100 jours après la transplantation. La survie globale de l'ensemble de la cohorte était de 80 % avec un suivi médian de 7 ans. La survie sans événement à long terme, définie comme la survie sans besoin d'une seconde greffe, était de 67,6 %.
Baffelli 2015 (Italie)	CR	27 pts atteints du SCID ADA qui ont reçu leur dx à un centre	n.d.	n.r.
Cuvelier 2016 (Canada)	CR	8 pts descendants de mennonites	n.d.	100 % de survie

Information tirée des tableaux 12, 14, 15 de [UKNSC, 2017a].

Sigles et acronymes : ADA : adénosine désaminase; CR : cohorte rétrospective; déf. : définition; diff. : différence; DIP : déficits immunitaires primaires; dx : diagnostic; É-U : États-Unis; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; n.d. : non défini; n.r. : non rapporté; N-Z : Nouvelle-Zélande; pts : patients; RR : rapport de risque; SCID : déficit immunitaire combiné sévère; UCSF : Université de Californie à San Francisco.

## ANNEXE H

### Aspect économique du dépistage du SCID

Tableau H-1 Coûts et avantages d'un diagnostic précoce du SCID

Références	Comparateur	Incidences financières*	Autres incidences	Interprétation des résultats des analyses économiques
[McGhee <i>et al.</i> , 2005]	DN universel vs dépistage avec une histoire familiale	Coût du DN universel : 23,9 millions \$ US/an	Années de vie sauvées par année de DN universel : 760	Inférieur à un seuil d'efficience de 50 000 \$ US par QALY avec un test coûtant moins de 5 \$ avec un taux de faux négatif de 0,9 % et un taux de faux positifs de 0,4 %.
[Chan <i>et al.</i> , 2011b]	DN universel vs sans dépistage	Coût du DN universel : 22,4 millions \$ US/an RCEI : 25 429 \$ US par année de vie gagnée, RCUI : 27 907 \$ US par QALY	DN : gain de 880 années de vie et 802 QALY.	Considéré comme efficient en supposant que le DN coûte 4,22 \$ US/bébé
[Kubiak <i>et al.</i> , 2014]	HSCT précoce avant 3,5 mois vs tardive ≥ 3,5 mois	Coûts moyens pour une greffe précoce : 365 785 \$ US vs coûts moyens pour une greffe tardive : 1,43 million \$ US.	n.d.	Considéré comme efficient
[Clement <i>et al.</i> , 2015]	HSCT précoce ≤ 3 mois vs tardive > 3 mois	Coûts pour une greffe précoce : 86 179 \$ <sup>†</sup> vs coûts pour une greffe tardive : 195 776 \$	n.d.	Considéré comme efficient : 56 185 \$ à 112 370 \$ US par cas
[Ding <i>et al.</i> , 2016]	DN vs sans dépistage	RCEI : 35 311 \$ US par année de vie gagnée	1,19 cas additionnel détecté par le DN et 0,4 décès évité/an	Considéré comme efficient
[Gardulf <i>et al.</i> , 2017]	HSCT précoce ≤ 6 mois vs tardive > 6 mois	Coûts moyens pour une greffe précoce : 301 832 € vs coûts moyens pour une greffe tardive : 423 642 €	n.d.	Considéré comme efficient
[Thomas <i>et al.</i> , 2019]	DN vs sans dépistage et HSCT précoce ≤ 3 mois vs tardive > 3 mois	Coût total sur 18 mois pour le groupe soumis au dépistage 290 446 \$ US vs groupe sans dépistage 230 820 \$ US/bébé et coût moyen de la greffe précoce : 226 047 \$ US	n.d.	Non rapporté explicitement
[van der Ploeg <i>et al.</i> ,	DN vs sans	Les coûts totaux des soins de santé augmentaient de 438 009 \$ US pour le	DN : 11,7 gains de QALY et une réduction	Inférieur aux seuils d'efficience des Pays-Bas (entre 20 000 et 80 000 €

Références	Comparateur	Incidences financières*	Autres incidences	Interprétation des résultats des analyses économiques
2019]	dépistage	groupe soumis au dépistage comparativement à une situation sans dépistage avec un RCUI de 37 532 \$ US par QALY.	des décès de 0,57 à 0,23 sur 100 000 bébés	par QALY) <sup>37</sup> .

Données tirées du tableau 3 d'Elsink et ses collaborateurs [2020].

\* L'auteur semble avoir rapporté toutes les données en \$ US de 2019 même si la note de bas de page indiquait seulement que les données de Gardulf et ses collaborateurs [2017] étaient transformées en dollars américains (\$ US) du 28 mars 2019.

† Ces coûts sont présentés comme des \$ US dans le tableau de la revue systématique d'Elsink et ses collaborateurs [2020], mais après vérification de l'étude originale, il s'agit d'euros de 2012 non convertis.

Sigles et acronyme : DN : dépistage néonatal; HSCT : transplantation de cellules souches hématopoïétiques; n.d. : non disponible; QALY : *Quality-adjusted life year*; RCEI : ratio coût-efficacité incrémental; RCUI : ratio coût-utilité incrémental; SCID : déficit immunitaire combiné sévère.

<sup>37</sup> Zinnige en Duurzame Zorg. Raad voor Volksgezondheid en Samenleving; 2006 June. English: Fair and Sustainable Care. Council for Public Health and Society. 2006. Available online: <https://www.raadrvs.nl/documenten>

**Tableau H-2 Évaluation de la qualité méthodologique des rapports d'ETMIS retenus selon l'outil CASP pour les évaluations économiques**

CASP*	[IHE, 2016] Canada	[Chilcott <i>et al.</i> , 2017] Royaume-Uni	[HPCGL, 2014] Nouvelle-Zélande
<b>A. Cette évaluation économique est-elle valide?</b>			
1. L'évaluation repose-t-elle sur une question bien définie?	Oui	Oui	Oui
2. A-t-on fait une description complète des options comparées?	Oui	Oui	Oui
3. L'article démontre-t-il l'efficacité de l'intervention (l'innocuité de l'intervention est-elle acceptable)?	Non	Oui	Oui
4. Les effets de l'intervention ont-ils été identifiés, mesurés et évalués adéquatement?	Oui	Oui	Oui
<b>B. Comment a-t-on évalué et comparé les coûts et les conséquences?</b>			
5. A-t-on identifié, mesuré avec les unités appropriées et évalué de façon vraisemblable toutes les ressources et tous les coûts importants et pertinents pour chaque option envisagée?	Oui	Oui	Oui
6. Les auteurs ont-ils ajusté les coûts et les conséquences en fonction du moment où ils se concrétiseront (actualisation)?	Oui	Oui	Oui
7. Quels sont les résultats de l'évaluation?	RCEI du SCID seul était évalué à 332 360 \$ (370 092 \$ CA de 2021) par année de vie gagnée et jugé non efficient. L'impact budgétaire du dépistage du SCID était d'environ 5,7 millions	L'évaluation du RCEI du DN du SCID en comparaison avec l'absence de dépistage est de 17 600 £ (équivalant à 34 323 \$ CA de 2021) par QALY (RCUI), avec une probabilité de 71 % et 99 % que cela soit inférieur à un	L'ajout du DN du SCID en comparaison avec l'absence de dépistage peut entraîner un gain de 10,0 années de vie à un coût incrémental de 303 000 \$ (impact net) correspondant à un RCEI de 30 400 \$ NZ (28 604 \$ CA de 2021) par année de vie gagnée.

CASP*	[IHE, 2016] Canada	[Chilcott <i>et al.</i> , 2017] Royaume-Uni	[HPCGL, 2014] Nouvelle-Zélande
	(6,3 millions \$ CA) sur 5 ans. Le coût incrémental de ce dépistage était évalué à 13,89 \$ et un gain en année de vie de l'ordre de 0,00004.	seuil d'efficience de 20 000 £ et 30 000 £ (39 000-58 505 \$ CA), respectivement.	
8. Une analyse différentielle des conséquences et du coût a-t-elle été réalisée pour les options comparées?	Oui	Oui	Oui
9. Une analyse de sensibilité en bonne et due forme a-t-elle été effectuée?	Oui	Oui	Oui
<b>C. Les résultats vont-ils permettre le remboursement de l'intervention pour la population locale?</b>			
10. Le modèle aura-t-il la même efficacité dans le contexte québécois?	Non	Oui	Oui
11. Les coûts sont-ils transposables au contexte québécois?	Non	Oui	Oui
12. L'utilisation du même modèle dans le contexte québécois est-elle justifiée?	Non	Oui	Oui

\*Traduction libre de l'outil *Critical Appraisal Skills Programme*© (CASP) pour les études économiques, utilisé en vertu de la licence *Attribution* ([www.casp-uk.net](http://www.casp-uk.net)).

Sigles et acronymes : CASP : *Critical Appraisal Skills Programme*; ETMIS : évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé; DN : dépistage néonatal; QALY : *Quality-adjusted life year*; RCEI : ratio coût-efficacité incrémental; RCUI : ratio coût-utilité incrémental.

**Tableau H-3 Évaluation de la qualité méthodologique de la revue systématique retenue selon l’outil CASP pour les revues systématiques**

CASP*		[Elsink <i>et al.</i> , 2020]
Validité de l' étude	1. Question bien définie?	Oui
	2. Bon choix d'études selon la question?	Oui
	3. Toutes les études importantes et pertinentes sont incluses?	Oui
	4. L'auteur a vérifié la rigueur et la qualité des études incluses?	Oui
	5. Si les résultats des études ont été combinés, était-ce raisonnable de le faire?	---
Résultats	6. Résultats globaux de cette étude?	Buts variables des articles inclus et intrants et niveaux de détail variables, mais tous concluent à l'avantage économique du dépistage néonatal, sauf une étude sur huit.
	7. Précision des résultats (intervalle de confiance)?	Pas d'intervalle de confiance, car pas de méta-analyse, puisque les études incluses sont trop différentes.
Utilité locale?	8. Résultats pouvant s'appliquer à la population d'ici?	Oui
	9. Tous les résultats importants ont été pris en considération?	Oui
	10. Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	Oui

\* Traduction libre de l'outil *Critical Appraisal Skills Programme*© (CASP) pour les revues systématiques, utilisé en vertu de la licence *Attribution* ([www.casp-uk.net](http://www.casp-uk.net)).

Acronyme : CASP : *Critical Appraisal Skills Programme*.

**Tableau H-4 Évaluation de la qualité méthodologique des études primaires retenues selon l'outil CASP pour les évaluations économiques**

CASP*	[Bessey <i>et al.</i> , 2019] Royaume-Uni	[Hays, 2019] États-Unis	[van den Akker-van Marle <i>et al.</i> , 2021] Pays-Bas
<b>A. Cette évaluation économique est-elle valide?</b>			
1. L'évaluation repose-t-elle sur une question bien définie?	Oui	Oui	Oui
2. A-t-on fait une description complète des options comparées?	Oui	Oui	Oui
3. L'article démontre-t-il l'efficacité de l'intervention (l'innocuité de l'intervention est-elle acceptable)?	Oui	Oui	Oui
4. Les effets de l'intervention ont-ils été identifiés, mesurés et évalués adéquatement?	Oui	Oui	Oui
<b>B. Comment a-t-on évalué et comparé les coûts et les conséquences?</b>			
5. A-t-on identifié, mesuré avec les unités appropriées et évalué de façon vraisemblable toutes les ressources et tous les coûts importants et pertinents pour chaque option envisagée?	Oui	Oui	Oui
6. Les auteurs ont-ils ajusté les coûts et les conséquences en fonction du moment où ils se concrétiseront (actualisation)?	Oui	Non	Oui
7. Quels sont les résultats de l'évaluation?	Le modèle a estimé que le DN du SCID au RU identifierait 17 NN atteints du SCID chaque année, empêcherait 6,3 décès liés au SCID et un gain total de 184 QALY actualisées. Le dépistage augmenterait les coûts totaux de 3,3 millions £ par an. Le RCEI pour le DN du	Les coûts totaux pour le programme de DN en Arkansas sont de 18,12 \$ US par test par NN. Avec les hypothèses d'un dx du SCID par an dans l'Arkansas, et que le coût du tx curatif précoce par an serait de 365 000 \$ US contre 1,43 \$ millions US pour	Dans une situation sans dépistage, les coûts du dx du SCID ont été estimés identique au DN. Le RCUI variait de 41 300 € par QALY pour la stratégie de DN avec TREC à 6 copies/poinçon à 44 100 € pour la stratégie de DN avec une valeur seuil de TREC 10 copies/poinçon. L'analyse basée sur des données réelles a entraîné des coûts plus élevés et des

CASP*	[Bessey et al., 2019] Royaume-Uni	[Hays, 2019] États-Unis	[van den Akker-van Marle et al., 2021] Pays-Bas
	SCID est évalué à 18 222 £ par QALY gagnée, avec une probabilité de 65 % et 99 % que cela soit inférieur aux seuils d'efficacité de 20 000 £ et 30 000 £, respectivement.	un tx tardif. Le coût total par an du DN et du tx précoce totaliserait 1 078 714 \$ US, inférieur au coût du tx tardif d'un patient en Arkansas estimé à 1,43 million de dollars; la réduction des coûts nets pour le DN est estimée à 351 286 \$ US.	RCUI moins favorables que les analyses précédentes basées sur des données hypothétiques confirmant la robustesse des analyses initiales.
8. Une analyse différentielle des conséquences et du coût a-t-elle été réalisée pour les options comparées?	Oui	Oui	Oui
9. Une analyse de sensibilité en bonne et due forme a-t-elle été effectuée?	Oui	Non	Non
<b>C. Les résultats vont-ils permettre le remboursement de l'intervention pour la population locale?</b>			
10. Le modèle aura-t-il la même efficacité dans le contexte québécois?	Oui	Oui	Oui

\* Traduction libre de l'outil *Critical Appraisal Skills Programme*© (CASP) pour les évaluations économiques, utilisé en vertu de la licence *Attribution* ([www.casp-uk.net](http://www.casp-uk.net)).

Sigles et acronymes : CASP : *Critical Appraisal Skills Programme*; DN : dépistage néonatal; DX : diagnostic; NN : nouveau-né; QALY : *Quality-adjusted life year*; RCEI : ratio coût efficacité incrémental; RCUI : ratio coût-utilité incrémental; RU : Royaume-Uni; SCID : déficit immunitaire combiné sévère; TREC : cercles d'excision des récepteurs des lymphocytes T; tx : traitement.

**Tableau H-5 Intrants cliniques et économiques pour l'analyse d'impact budgétaire**

Variable	Valeur	Distribution	Référence
Équipements (coûts non récurrents)	654 000 \$	Gamma	Discussion avec PQDNS
Coût par test TREC (coûts récurrents)	2,34 \$	Gamma	Calcul à partir d'une discussion avec PQDNS et séparation des coûts avec dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale (80 %) basée sur l'incidence de trois maladies : amyotrophie spinale, SCID et agammaglobulinémie liée à l'X
Contrat d'entretien annuel, équipements spécialisés (coûts récurrents)	8,7 %	Entre 5,9 % et 13,3 %, Beta	Calcul réalisé à partir d'états financiers des établissements du RSSS publié dans le <a href="#">tableau F5 de l'évaluation du dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale</a> .
Taux de participation	97,6 %	Beta	[Nshimyumukiza <i>et al.</i> , 2014] et données internes MSSS
Nombre de naissances mensuelles moyen	7 235	Normale	<a href="#">Institut de la statistique du Québec</a>
Prévalence du SCID	1 : 38 000	Entre 1 : 31 742 et 1 : 79 993, Beta	Calcul à partir de données médico-administratives, [Argudo-Ramírez <i>et al.</i> , 2021], [Göngrich <i>et al.</i> , 2021], [Hale <i>et al.</i> , 2021], [Thorsen <i>et al.</i> , 2021], [Gizewska <i>et al.</i> , 2020], [Amatuni <i>et al.</i> , 2019] et [Thomas <i>et al.</i> , 2019] rapportées au tableau 2 et opinion d'experts
Valeur prédictive positive	8,1 %	Entre 2,1 % et 17,4 %, Beta	Calcul à partir de [UKNSC, 2017a], [Argudo-Ramírez <i>et al.</i> , 2021], [Blom <i>et al.</i> , 2021a], [Göngrich <i>et al.</i> , 2021], [Hale <i>et al.</i> , 2021], [Thorsen <i>et al.</i> , 2021], [Gizewska <i>et al.</i> , 2020], [Amatuni <i>et al.</i> , 2019], [Thomas <i>et al.</i> , 2019] et [Chien <i>et al.</i> , 2017] rapporté au tableau 2
Première apparition des symptômes SCID, mois	2	Entre 1 et 3 mois, Normale	[Juth, 2019]
Délai moyen pour l'obtention du diagnostic SCID, mois	3,5	Entre 2 et 5 mois, Normale	[Juth, 2019 ; Verbsky et Routes, 2014 ; Orphanet, 2013]
Coût test de confirmation (cytométrie de flux)	283 \$	Entre 1,02 \$ et 1,58 \$ par UTP, Gamma	Procédure 20768 - Compatibilité cellulaire par cytométrie de flux ( <i>Flow x-match</i> ) à 277 UTP tirée de l'annexe B 2021-006. Les valeurs unitaires et 1,02 \$ par UTP selon les états financiers des établissements du RSSS, sous-centre d'activités 6607 – laboratoires regroupés. Cytométrie de flux recensée dans [Chilcott <i>et al.</i> , 2017], [Bessey <i>et al.</i> , 2019],

Variable	Valeur	Distribution	Référence
			[van der Ploeg <i>et al.</i> , 2019],[van den Akker-van Marle. <i>et al.</i> , 2021], [HPCGL, 2014] et [IHE, 2016]
Coût d'une consultation externe lorsque la spécialité n'est pas spécifiée	322 \$	Gamma	Circulaire 2021-015, annexe I
Coût d'une procédure de laboratoire lorsque non spécifiée	143 \$	Gamma	Circulaire 2021-015, annexe I
Coût de test génétique	180 \$	Entre 1,02 \$ et 1,58 \$ par UTP, Gamma	Procédure 55318 - Maladies héréditaires; mutation familiale pour confirmation ou dépistage familial (séquençage) à 176 UTP tirée de l'annexe B 2021-006. Les valeurs unitaires et 1,02 \$ par UTP selon les états financiers des établissements du RSSS, sous-centre d'activités 6607 – laboratoires regroupés.
Consultation à la suite d'un repérage clinique ou dépistage, services infirmiers	218 \$	Entre 1,5 et 5,5 heures, uniforme	Taux horaire tiré des rapports financiers des établissements du RSSS, centre d'activités 5980 Infirmière GMF, <a href="#">EIM volet 2 réalisé par l'INESSS</a>
Nombre de membres de la famille à évaluer à la suite d'un repérage clinique ou dépistage	2	Entre 2 et 9, Uniforme	Discussion avec comité d'experts, <a href="#">EIM volet 2 réalisé par l'INESSS</a>
Évaluation génétique familiale - externe	221 \$	Gamma	<a href="#">RAMQ, Manuel spécialistes rémunération acte RFP, code 09013</a>
Suivi d'évaluation génétique familiale - externe	111 \$	Gamma	<a href="#">RAMQ, Manuel spécialistes rémunération acte RFP, code 09014</a>
Consultation externe génétique	341 \$	Gamma	<a href="#">RAMQ, Manuel spécialistes rémunération acte RFP, code 09170</a>
Visite de contrôle - Génétique en externe	50 \$	Gamma	<a href="#">RAMQ, Manuel spécialistes rémunération acte RFP, code 09164</a>
Supervision de l'infusion de cellules souches hématopoïétiques (greffe allogénique ou autologue) dans le cadre d'une transplantation hématopoïétique	251 \$	Gamma	<a href="#">RAMQ, Manuel spécialistes rémunération acte RFP, code 16003</a>

Variable	Valeur	Distribution	Référence
Consultation (y compris la visite principale et le supplément de consultations)	240 \$	Gamma	<a href="#">RAMQ, Manuel spécialistes rémunération acte RFP, code 09160</a>
Visite de contrôle - Immunologie	50 \$	Gamma	<a href="#">RAMQ, Manuel spécialistes rémunération acte RFP, code 09152</a>
Suivis médicaux, 1 <sup>re</sup> année	3 fois	Fixe	[HPCGL, 2014] et [IHE, 2016]
Suivis médicaux, années subséquentes	1 fois	Fixe	[HPCGL, 2014] et [IHE, 2016]
Diminution des coûts d'une allogreffe de cellules souches précoces, pourcentage	- 47 %	Entre - 72 % et - 29 %, Beta	Calcul à partir des coûts d'une allogreffe tardive et précoce tirés des études [van den Akker-van Marle <i>et al.</i> , 2021; Bessey <i>et al.</i> , 2019; van der Ploeg <i>et al.</i> , 2019; Chilcott <i>et al.</i> , 2017; Gardulf <i>et al.</i> , 2017; HPCGL, 2014] et opinion d'experts
Coût d'une allogreffe de cellules souches tardive	210 744 \$	Gamma	2021-015 Annexe III, Transplantation allogénique chez un enfant lorsque la durée de séjour ne dépasse pas 25 jours

Sigles et acronymes : EIM : erreur innée du métabolisme; GMF : groupe de médecine familiale; INESSS : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux; MSSS : ministère de la Santé et des Services sociaux; PQDNS : Programme québécois de dépistage néonatal sanguin; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec; RSSS : réseau de la santé et des services sociaux; SCID : déficit immunitaire combiné sévère; TREC : cercles d'excision des récepteurs des lymphocytes T; UTP : unité technique provinciale.

*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)

