

«Evaluation de l'utilité clinique et médico-économique du dépistage néonatal généralisé des Déficits Immunitaires Combinés Sévères (DICS) par quantification des TRECs sur cartes de Guthrie»

Protocole DEPISTREC

Coordonnateurs

Docteurs Marie Audrain, Sophie Mirallié et Caroline Thomas

Méthodologiste

Pr Véronique Sébille

Analyse médico-économique

Pr Isabelle Durand- Zaleski

Promoteur: CHU de NANTES

Chef de projet: Cécile Dert



CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANTES

Depistrec

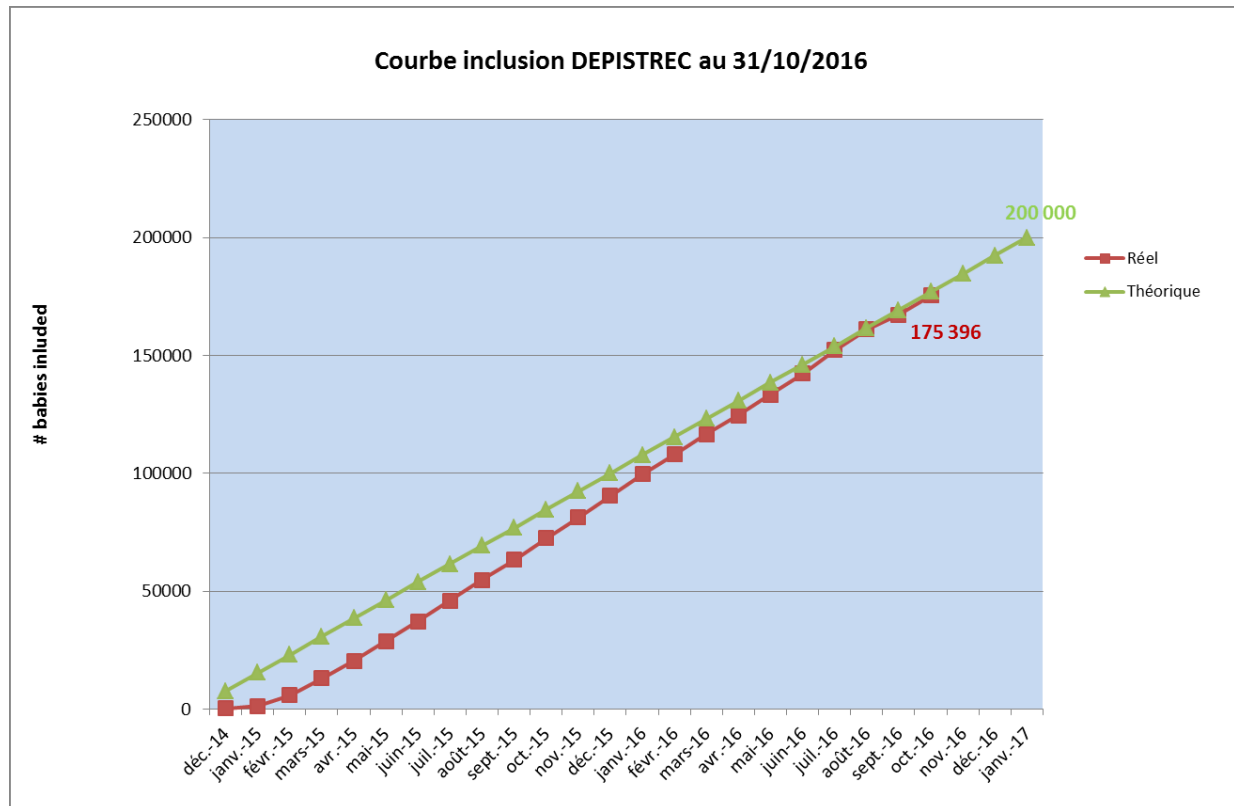


- PRME : inclusions débutées en janvier 2015
- Durée totale de l'étude : 3 ans et demi (2 ans d'inclusions)
- Période de recrutement: 2 ans
 - **Groupe dépistage** : 200 000 nouveaux-nés (dépistés à J3 en même temps que les autres dépistages et selon le même circuit : AR + médecins référents)
 - **Groupe contrôle** : enfants atteints avec diagnostic posé pendant la période d'inclusion (environ 30 enfants)
- Kit PerkinElmer (Enlite : TREC + ACTB)
- Rendu des résultats avant J21
- Seuil : 1^{er} test N \geq 35 copies, retest en duplicat N si 2 sur 3 \geq 21 copies.
- Enfants SCID : absence ou nb très bas de copies de TRECs



Résultats

- Inclusions suite à la prolongation jusqu'à fin Janv-2017



Nouvel algorithme pour la conduite à tenir si le dépistage est positif

Dépistage positif :
TREC < 11 copies chez NN à terme
ou TREC ≤ 5 copies chez NN prématuré

Consultation pédiatre

Dépistage positif (prématuré) :
(5 < TREC < 21 copies)
ou dépistage positif (à terme)
(10 < TREC < 21 copies)
ou résultat non concluant
(TREC < 21 copies and BA < 35 copies):

Nouveau buvard

Négatif : stop

Toujours positif ou non concluant
(TREC < 21 copies)

Consultation pédiatre



Au 31/10/2016 : analyse à 172 133

	1st analysis: Jan 2015- Sept 2015	2nd analysis: Jan 2015-Feb 2016	3rd analysis: Jan 2015-Oct 2016
Number of samples	52 374	101 938	172 133
Recall rate (after the 2nd run) : new DBS or visit	0.31%	0.27%	0.24%
Recall rate for a new DBS	0.19%	0.15%	0.15%
Total recall rate for a visit	0.15%	0.135%	0.097%

Au 31/10/2016 : analyse à 172 133

	Total	Nantes	Lyon
Number of samples	172 133	117 846	54 287
Retest rate (after the 1 ^{er})	2.63%	2.28%	3.39%
Retest rate (after the 2 nd run)	0.24%	0.15%	0.43%
- Recall rate for a new DBS	0.15%	0.11%	0.26%
- Total recall rate for visit (directly and after the 2 nd positive DBS result)	0.097%	0.056%	0.19%

Taux de rappel avec le nouvel algorithme

	Ancien algorithme	Nouvel algorithme	Nantes	Lyon
Taux de rappel (après le retest)	0.27%	0.18%	0.15%	0.26%
- taux de rappel pour un nouveau buvard	0.15%	0.16%	0.13%	0.22%
- taux de rappel pour une visite	0.12%+0,01% =0,135%	0.026%+0.007% =0,033%	0.024%+0.005% =0.029%	0.031%+0.012% =0.043%

Soit **274** enfants pour un dépistage généralisé (830 000 NN/an) au lieu de 1120 (si 0,135%)

<u>En 2014 en France</u>	Dépistage anormal	Consultation
Phénylcétonurie	0.05%	0.007%
Hyperplasie congénitale des surrénales	0.54%	0.028%
Hypothyroïdie congénitale	0.16%	0.06%
Mucoviscidose	0.39%	0.05%



Résultats groupe contrôle (19 bébés)(1)

ID	Buvard de naissance			Buvard à l'inclusion			Age au Diag	Déficit
	TREC1	TREC2	TREC3	TREC1	TREC2	TREC3		
DS(3)	-	-	-	0	1	2	2 mois	DNAIigase4
PB (1)	0	0	2	0	0	0	1 mois	RAG1
KM(4)	0	0	3	0	0	0	4 mois	ADA
BS(5)	-	-	-	0	2	0	3 jours (A)	JAK3
RJ(2)	0	2	0	-	-	-	1 mois	RAG1
BB(6)	43	53	32	5	0	0	9 mois	PGM3
CP(7)	-	-	-	0	11	0	13 mois	RAG1
LA(8)	-	-	-	0	0	0	4 mois	JAK3
GR(9)	11	21	15	1	0	2	22 mois	ADA
BA(10)	1	0	3	1	0	0	11 jours	ADA
AJ (12)				0	0	0	6 mois	JAK3
GF(13)				1	0	1	6 jours (A)	RAG2



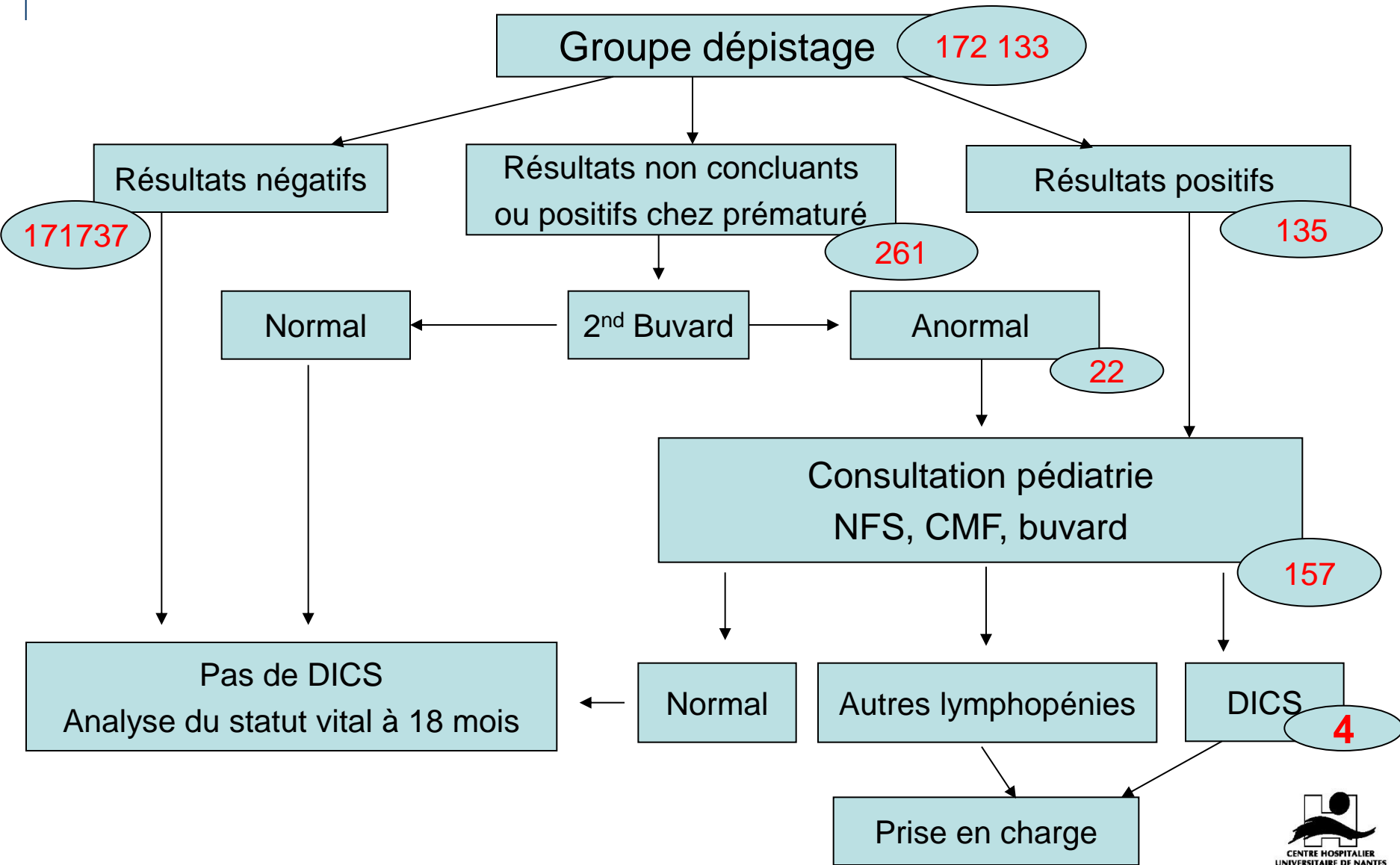
Résultats groupe contrôle (19 bébés) (2)

ID	Buvard de naissance			Buvard à l'inclusion			Age au diag	Déficit
	TREC1	TREC2	TREC3	TREC1	TREC2	TREC3		
BC15				0	0	0	6 mois	IL2R γ
DY16								CD3 ϵ
SB 17				0	2	2	3 mois	gamma C
OM18							7 mois	Jak3
DD19								Jak 3
OK22								
LL23								

3 enfants décédés de DICS : 1 Toulouse, 1 Mayotte, 1 Necker



Résultats : janvier 2015 à octobre 2016



Analyse des DICS dépistés (n=4)

	Buvard de naissance			Lieu naissance	Lieu prise en charge	Evolution	Déficit
	Trec1	Trec2	Trec3				
LE	0	4	4	Paris (Trousseau)	Paris (Necker)	Greffe in utéro (25 SA). Evolution favorable	IL2R γ
BS	3	1	1	Nantes	Paris (Necker)	Greffe thymus?	?
KN	2	0	0	Lyon	Lyon	Greffe en cours	
AS	0	0	0	Argenteuil	Paris (Necker)		

Rappels pour consultation et bilan (n=153)

	NANTES	LYON	TOTAL
Lymphos Normaux (CD3+ > 2500mm³)	27 Dont 1 DCD	46	73
Lymphopénies (CD3+ <2500/mm³)	28 Dont 2 DCD	21 Dont 2 DCD	49
Perdus de vue ou phénotypage non fait	13 Dont 7 DCD	18 Dont 4 DCD	31

Analyse des Décès (n=16)

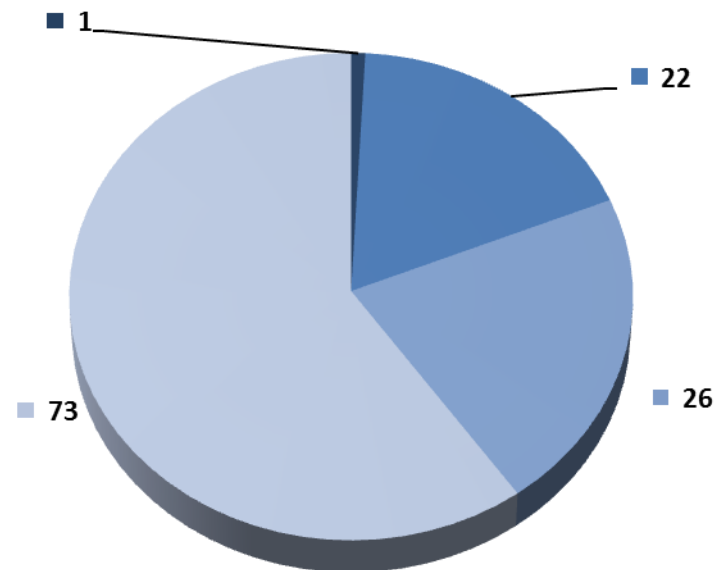
Phénotype	N	Cause
Lymphos Normaux (CD3+ > 2500mm³)	1	Préma (27SA)
Lymphopénies (CD3+ <2500/mm³)	4	3 prémas (25-25-27 SA) 1 cardiopathie complexe
phénotypage non fait	11	2 cardiopathies (39 et 40 SA) dont 1 di george neg 2 prémas (28 et 31 SA) 1 SFA (33 SA) 2 chylothorax (31 et 33 SA)

ANALYSE DES LYMPHOPÉNIES T (NON SCID)

Répartition en fonction des valeurs absolues CD3+, n= 122

- 1 lymphopénie secondaire (toxicité médicamenteuse à l'IMUREL®)

- 42 RAS
- 17 pas d'information clinique
- 8 anomalies congénitales
- 3 prématurité isolée
- 2 pathologies maternelles (primo infection herpès et cancer du sein)
- 1 maladie métabolique (acidémie méthylmalonique)



- 3 Di George
- 1 T21
- 11 lymphopénies secondaires
- 5 lymphopénies T idiopathiques
- 1 préma
- 1 pas d'information clinique

- 1 Trisomie 21
- 2 malformations digestives
- 16 lymphopénies T idiopathiques
- 3 prémas
- 4 pas d'information clinique

■ CD3+ >2500

■ CD3+ >1500 et <2500

■ CD3+ >300 et <1500

■ CD3+ <300

ANALYSE DES LYMPHOPÉNIES T

Les syndromes avec lymphopénies T (n=6)

- 3 syndromes de Di George
 - ✓ Malformations cardiaques (77%) et palatines (75%)
 - ✓ Aplasie/hypoplasie thymique (75%)
 - ✓ 3 lymphopénies T sévères ($< 1500 \text{ CD3}^+/\text{mm}^3$)
 - 2 trisomie 21
 - ✓ Déficience mentale, anomalies morphologiques, malformations cardiaques, immunodéficience, ...
 - ✓ 2 lymphopénies T dont 1 sévères ($627 \text{ CD3}^+/\text{mm}^3$, chylothorax associé)
 - 1 syndrome d'atrésie multiple du grêle associé à un déficit immunitaire
 - ✓ Mutation TTC7A (tetratricopeptide repeat domain 7A)
 - ✓ Lymphopénie T sévère, essentiellement T CD8^+ caractéristique de cette mutation ($693 \text{ CD3}^+/\text{mm}^3$, $46 \text{ CD8}^+/\text{mm}^3$)
- 2 anomalies cardiaques type tétralogie de Fallot
- 1 enfant sans anomalie clinique :
- Originaire de Mayotte
 - Antibioprophylaxie BACTRIM®

ANALYSE DES LYMPHOPÉNIES T

Les lymphopénies T secondaires (n=13)

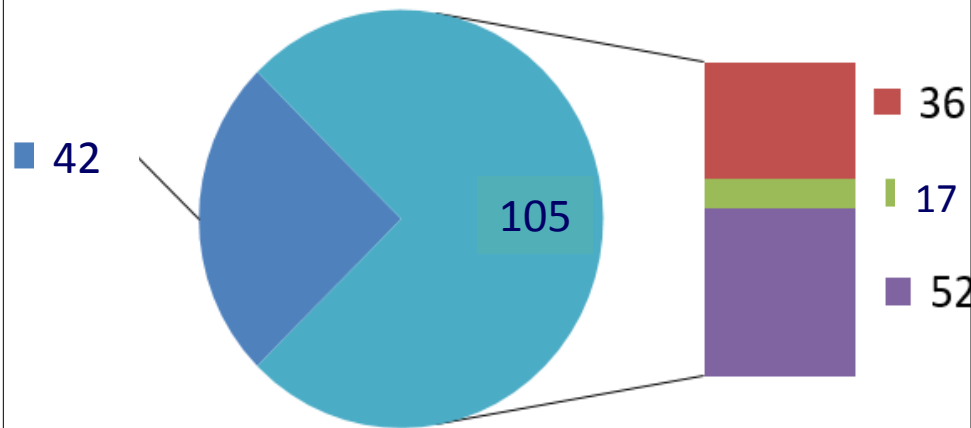
- 3 malformations digestives
 - ✓ 1 duplication grêlique avec hémorragies digestives massives, 2310 CD3⁺/mm³
 - ✓ 2 hernie inguinale avec prise en charge chirurgicale
- 7 extravasation des lymphocytes
 - ✓ 6 chylothorax -> 4 lymphopénies T sévères (342-444-710-874-882-891 CD3⁺/mm³)
 - ✓ 1 ascite chyleuse liée à des lymphangiectasies, 990 CD3⁺/mm³
- 1 syndrome polymalformatif
 - ✓ 1243 CD3⁺/mm³, lymphocytoses B et 55% de cellules T naïves
(2 polymalformations congénitales -> pas de CR de CMF)
- 1 anomalie pulmonaire
 - ✓ 1 hernie diaphragmatique, opérée à J3
 - ✓ 2339 CD3⁺/mm³
(1 autre cas similaire)
- 2 toxicité IMUREL

ANALYSE DES LYMPHOPÉNIES T «IDIOPATHIQUES » (N=21)

- 1 Déficit hétérozygote en ADA
- 3 normalisation du bilan sur le contrôle ultérieur
- 1 en cours de normalisation
- 5 lymphopénies ($CD3+ < 1500mm^3$) contrôles demandés
- 11 avec lymphopénie modérée, non revus

NOUVEL ALGORITHME DÉCISIONNEL (AVRIL 2016) N=157

- 4 SCID
- 1 Trisomie 21
- 1 Grossesse sous IMUREL
- 11 Lymphopénies secondaires
- 10 Lymphopénies idiopathique
- 4 Anomalies congénitales sans lymphopénie
- 4 Prémas
- 7 Pas d'info clinique



- 3 Di George
- 1 Trisomie 21
- 4 Lymphopénies secondaires
- 4 Lymphopénies idiopathique
- 1 Anomalie congénitale
- 3 Prémas
- 1 Pas d'info clinique

■ Au moins 2 TREC < 11

■ Pas de 2ième prélèvement

■ Vus en Cs après le buv de ctrl

■ Normaux après re-test

59 BB (au minimum) vu en consultation vs 157
Nouveau taux de rappel : 0,033 %