



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RECHERCHE

Dépistage néonatal des déficits immunitaires combinés sévères : présentation de l'étude DEPISTREC

Neonatal screening for severe combined immune deficiency:
Presentation of the DEPISTREC study

C. Thomas^{a,*}, S. Mirallié^b, C. Pierres^c, C. Dert^c,
N. Mahlaoui^d, M. Audrain^e, le groupe DEPISTREC^{f,1}

^a Service d'hématologie et d'immunologie pédiatrique, hôpital Mère-Enfants, CHU de Nantes, 44000 Nantes, France

^b Laboratoire Andemegen, 38, boulevard J.-Monnet, 44093 Nantes cedex 1, France

^c Direction de la recherche, cellule innovation, CHU de Nantes, 44000 Nantes, France

^d Centre de référence déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH), hôpital universitaire Necker-Enfants–Malades, Assistance publique–Hôpitaux de Paris (AP–HP), 75015 Paris, France

^e Laboratoire d'immunologie, CHU de Nantes, 44000 Nantes, France

^f CHU de Nantes, 44000 Nantes, France

MOTS CLÉS

Dépistage néo-natal ;
Déficit immunitaire
combiné sévère ;
Étude
médico-économique

Résumé Le déficit immunitaire combiné sévère (DICS) est une maladie génétique caractérisée par un déficit profond de l'immunité adaptative marqué par l'absence de lymphocytes T. Les enfants atteints sont asymptomatiques à la naissance mais décèdent d'infections dans la première année de vie s'ils ne sont pas diagnostiqués et pris en charge, et sont très vulnérables aux infections secondaires liées à l'injection de vaccins vivants. La greffe de cellules souches hématopoïétiques ou la thérapie génique permet de remplacer le système immunitaire défaillant et de guérir ces enfants. Des données publiées dans la littérature montrent que la survie des enfants porteurs de DICS et diagnostiqués avant l'âge de trois mois est nettement supérieure à la survie des enfants diagnostiqués plus tardivement. Le diagnostic précoce du DICS permettrait une prise en charge rapide des nouveau-nés porteurs de la maladie, avant la survenue de complications infectieuses sévères, et permettrait d'améliorer la survie et la qualité de vie et de diminuer les effets secondaires et le coût des traitements. La question posée au vu de ces données est la faisabilité d'un dépistage néonatal généralisé des DICS. Une analyse biologique, appelée quantification des *T-cell receptor excision circles* (TRECS) est

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : caroline.thomas@chu-nantes.fr (C. Thomas).

¹ M. Audrain, I. Durand-Zaleski, A. Fischer, N. Mahlaoui, S. Mirallié, M. Roussey, V. Sebillé, C. Thomas.

possible à partir des cartons de « Guthrie » déjà prélevés chez tous les nouveau-nés pour les autres dépistages. Cette méthode est très sensible et très spécifique. L'étude prospective que nous proposons (protocole DEPISTREC) a pour but d'étudier la faisabilité du dépistage néonatal généralisé du DICS en France, son utilité clinique et médico-économique et le ratio coût-efficacité. Elle cherchera à montrer que le dépistage néonatal généralisé du DICS est faisable et acceptable par la population.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Neonatal screening;
Severe combined
immunodeficiency;
Health Economic
Study

Summary Severe combined immunodeficiency (SCID) is a genetic disorder characterized by a profound deficit of adaptive immunity marked by the absence of T-lymphocytes. Affected children are asymptomatic at birth but die of infections during the first year of life if they are not diagnosed and managed and are very vulnerable to secondary infections after injection of live vaccines. Hematopoietic stem cell transplantation or gene therapy can replace the faulty immune system and cure these children. Data published in the literature show that the survival of children with SCID and diagnosed before the age of three months is significantly higher than the survival of children diagnosed later. Early diagnosis of SCID would permit the rapid treatment of newborn carriers of the disease before the onset of severe infectious complications, improve survival and quality of life and decrease the side effects and cost of treatment. These data raise the question of the feasibility of generalized neonatal screening for SCID. A biological test called T-cell receptor excision circle (TREC) quantification may be performed using Guthrie cards that are already routinely collected from all infants for other screening tests. This method is highly sensitive and specific. The prospective study that we propose (DEPISTREC trial) aims to study the feasibility of generalized neonatal screening for SCID in France, its clinical and health economic utility and cost-effectiveness ratio. It will seek to show that generalized neonatal screening for SCID is feasible and acceptable to the population.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Définition du DICS, prise en charge, traitement

Le syndrome de déficit immunitaire combiné sévère (DICS) est caractérisé par une anomalie génétique de la différenciation des lymphocytes T et parfois des lymphocytes B. Il en résulte une profonde altération de la fonction immunitaire. Les différentes variétés de DICS ont en commun une grande susceptibilité aux infections et une évolution généralement fatale avant l'âge de un an en l'absence de traitement curateur.

L'estimation de l'incidence du DICS est évaluée entre 1/50 000 et 1/100 000 naissances, plus élevée dans les populations à forte consanguinité et peut-être sous-évaluée avec des décès d'enfants avant l'âge de 1 an non diagnostiqués comme DICS.

La prise en charge thérapeutique est une urgence.

Le traitement repose en grande partie sur la greffe de cellules souches hématopoïétiques [1], sur un traitement de substitution enzymatique (dans le déficit en adénosine déaminase), et récemment sur la thérapie génique dans des études pilotes [2]. Depuis les années 1970, la greffe de cellules souches hématopoïétiques peut guérir ces patients.

Des données publiées dans la littérature montrent que la survie des enfants porteurs de DICS et diagnostiqués avant l'âge de trois mois est nettement supérieure à la survie des enfants diagnostiqués plus tardivement. Le diagnostic

précoce du DICS permettrait une prise en charge rapide des nouveaux-nés porteurs de la maladie, avant la survenue de complications infectieuses sévères, et permettrait d'améliorer la survie et la qualité de vie et de diminuer les effets secondaires et le coût des traitements.

Le DICS répond aux critères pour un programme de dépistage systématique

Les premiers dépistages néonataux ont débuté en France dans les années 1970, par le dépistage de la phénylcétonurie, utilisant un prélèvement de sang séché sur papier buvard. Par la suite, ce dépistage a été étendu à quatre autres maladies : hypothyroïdie, hyperplasie congénitale des surrénales, mucoviscidose et drépanocytose.

Le DICS remplit les critères pour un dépistage néonatal, selon les critères de Wilson et Junger [3]. En effet :

- il est asymptomatique à la naissance ;
- il est fatal avant l'âge de 1 an en l'absence de traitement ;
- un traitement d'efficacité démontrée peut être administré aux sujets chez lesquels la maladie a été décelée ;
- la survie est meilleure si le traitement est effectué avant 3,5 mois (96 % de survie, contre 66 % si le traitement est effectué après 3,5 mois) ;
- le test utilisé (2 gouttes de sang supplémentaires sur le carton de « Guthrie ») semble acceptable par la population.

On estime en France que l'incidence de la maladie est entre 1/50 000 et 1/100 000 naissances, soit quinze à vingt nouveaux cas par an. Moins de 10 % ont une histoire familiale connue et peuvent donc bénéficier d'un diagnostic précoce du fait des antécédents familiaux. C'est dans cette population d'enfants diagnostiqués très précocement du fait de cas dans la famille qu'une équipe anglaise a montré une survie globale nettement supérieure à celle du groupe des enfants diagnostiqués plus tardivement [4].

Par ailleurs, un diagnostic précoce permettrait non seulement d'éviter des infections précoces très sévères mais aussi des effets secondaires de vaccins vivants administrés précocement (rotavirus, varicelle et parfois le BCG) [5].

Mise au point d'un test de dépistage néonatal des DICS sur les cartes de « Guthrie »

Les premiers travaux étudiant une possibilité de test néonatal pour le dépistage des DICS remontent à 2005 [5]. Chan et Puck ont montré que la quantification des *T-cell receptor excision circles* (TREC) permettait de détecter les nouveaux-nés porteurs d'une lymphopénie T profonde. Les TRECs sont des séquences d'ADN excisées lors des réarrangements du TCR (récepteur des lymphocytes T). Ce réarrangement se produit au cours de la maturation des lymphocytes T. La quantification des TRECs permet de quantifier la sortie des lymphocytes T matures du thymus.

Par la suite, d'autres équipes aux États-Unis [6–8] ont travaillé sur le même sujet et ont confirmé la faisabilité de l'analyse des TREC sur des papiers buvards avec une très bonne sensibilité et spécificité du test.

La société Perkin Elmer® déjà très impliquée dans le dépistage néonatal dans d'autres pathologies a développé un coffret de dépistage faisant appel à la quantification des TRECs. Ce coffret a obtenu le marquage de la communauté européenne en août 2013. Il a été testé dans un laboratoire anglais sur cinq mille échantillons, qui a confirmé les très bonnes performances du test [9].

Nous avons testé à Nantes, ce coffret sur 283 échantillons dont 7 patients connus porteurs de DICS et des échantillons de nouveau-nés anonymisés a priori non malades. Nous confirmons également les bons résultats de ce test.

État des lieux du dépistage dans le monde

En Europe, aucun état-membre de l'UE n'a mis en place le dépistage généralisé du DICS, mais des études pilotes sont initiées dans certains pays [10] et des réunions entre les équipes de ces différents pays ont lieu. Y participent notamment l'Allemagne, la Suède, le Royaume-Uni, l'Italie, la France au travers du réseau de la Jeffrey Model Foundation, qui soutient les centres de référence sur les déficits immunitaires.

Les associations de patients et de parents d'enfants atteints de déficit immunitaire primitif (IRIS et IPOPI) soutiennent fortement les projets de dépistage néonatal des DICS.

Aux États-Unis, le dépistage est recommandé par le comité fédéral consultatif américain pour les maladies héréditaires, à charge pour chaque état de le mettre en place [11]. Ce comité fait désormais état de plusieurs millions d'enfants testés, dans une vingtaine d'états.

Aspects médico-économiques

L'hypothèse initiale est qu'une prise en charge plus précoce des DICS permettrait de diminuer la mortalité liée à la maladie, les complications et donc de réduire les traitements et les hospitalisations annexes. Du fait des séquelles, le coût global d'un enfant pris en charge tardivement serait très supérieur à celui d'un enfant greffé précocement. Les premières études publiées sont en faveur de cette hypothèse [12, 13].

Présentation de notre étude nationale dans le cadre d'un projet de recherche médico-économique (PRME) : DEPISTREC

Le projet que nous proposons a pour but d'étudier la faisabilité du dépistage néonatal généralisé en France, et son utilité clinique et médico-économique en proposant ce dépistage à 200 000 nouveau-nés sur l'ensemble du territoire sur 2 ans, soit un nouveau-né sur 8. L'effectif calculé est basé sur l'hypothèse d'une incidence de 1/70 000 naissances, pour avoir une probabilité d'au moins 95 % de dépister au moins un DICS (loi de Poisson). Le protocole sera adossé au dépistage néonatal existant déjà pour cinq maladies sous l'égide de l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE) et des associations régionales (AR) de dépistage. Aujourd'hui, tous les nouveau-nés sont inclus dans ce dépistage le plus souvent au moment de leur séjour à la maternité. Quelques gouttes de sang sont prélevées à 72 heures de vie et déposées sur un buvard (carte de « Guthrie »), avec les coordonnées de l'enfant et de la maternité. Ce buvard est envoyé ensuite à une association régionale (AR) de dépistage qui fait les analyses. Le territoire français est ainsi maillé de plus d'une vingtaine d'associations régionales responsables du dépistage en région sous l'égide de l'AFDPHE. En pratique pour notre étude, le dépôt de deux gouttes supplémentaires de sang sur un deuxième papier buvard au moment du dépistage actuel (72 heures de vie) suffit pour l'étude, sous réserve de l'information et du consentement d'un des deux parents. L'analyse des TRECs sera réalisée dans deux laboratoires à Nantes et à Lyon.

L'évolution des patients diagnostiqués dans le cadre du dépistage (groupe dépistage) sera comparée à l'évolution des patients diagnostiqués DICS hors dépistage (groupe contrôle).

Conclusion

En conclusion, les premières études sur le dépistage néonatal généralisé des DICS montrent que la quantification des TRECs est une méthode sensible et spécifique pour dépister

les lymphopénies T sévères qui seront ensuite explorées par l'étude des sous-populations lymphocytaires, puis si le déficit est avéré, par une étude génétique. Elles suggèrent un ratio coût-efficacité en faveur du dépistage. On sait par ailleurs que la survie et la qualité de vie sont améliorées par une prise en charge précoce.

Il n'y a pas eu à ce jour d'analyse coût-efficacité sur le dépistage néonatal des DICS, publiée sur le sujet hors modélisation. Notre programme est le premier à réaliser une telle étude.

Un financement DGOS dans le cadre des projets de recherche médico-économique (PRME) a été obtenu pour le protocole DEPISTREC en décembre 2013. Le promoteur de cette étude est le CHU de Nantes. Il est prévu d'inclure 200 000 enfants sur une durée de deux ans, dans cinquante maternités réparties sur le territoire. La signature d'un consentement sera demandée avant le prélèvement.

Il s'agit d'une étude attendue par toutes les associations de patients françaises, européennes et internationales (IRIS, IPOPI, JMF), ainsi que par la Direction générale des offres de soins (DGOS) et la Haute Autorité de santé (HAS). Cette étude permettra à la HAS d'émettre des recommandations sur le dépistage généralisé de la maladie.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Financement : ce travail est financé par le Ministère de la Santé français (PRME 2013 n°IDRCB : 2014-A00224-43).

Remerciements

Les auteurs remercient l'ensemble des investigateurs participants à cette étude : sage femmes, pédiatres de maternités, pédiatres immunologistes, biologistes des centres de dépistage.

Références

- [1] Buckley R, Schihh S, Scgiff R, et al. Hematopoietic stem cells transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 1999;340:508–16.
- [2] Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, De Saint Basile G, et al. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. *Science* 2000;288:669–72.
- [3] Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease, 22. WHO chronicle, Geneva: World Health Organisation; 1968. p. 473 [Public health papers, 34].
- [4] Brown L, Bayford J, Allwood Z, 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.
- [5] Chan K, Puck J. Development of a population-based screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:391–8.
- [6] McGhee S, Stiehm E, Cowan M, et al. Two-tiered universal newborn screening strategy for severe combined immunodeficiency. *Mol Genet Metab* 2005;86:427–30.
- [7] Puck JM. Neonatal screening for severe combined immunodeficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:522–7.
- [8] Baker M, Grossman W, Laessig R, et al. Development of a routine newborn screening protocol for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:522–7.
- [9] Adams P, Rashid S, Premachandra T, et al. Screening of neonatal UK dried spots using a duplex TREC screening assay. *J Clin Immunol* 2014;34:323–30.
- [10] Borte S, Von Döbeln U, Fasth A, et al. Neonatal screening for severe combined immunodeficiency diseases using high-throughput triplex real-time PCR. *Blood* 2012;119:2552–5.
- [11] Advisory committee on heritable disorders in newborns and children: evidence review SCID http 29th meeting 2013.
- [12] McGhee S, Stiehm R, Mc Cabe E. Potential costs and benefits of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Pediatr* 2005;147:603–8.
- [13] Chan K, Davis J, Pai S, et al. A Markov model to analyze cost-effectiveness of screening for severe combined immunodeficiency (SCID). *Mol Gen Metab* 2011;104:383–9.