

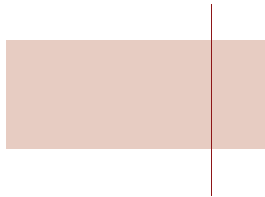
# La spectrométrie de masse en tandem et le dépistage néonatal sanguin au Québec

Rapport sommaire

RÉSUMÉ

AGENCE D'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES  
ET DES MODES D'INTERVENTION EN SANTÉ





# La spectrométrie de masse en tandem et le dépistage néonatal sanguin au Québec

Rapport sommaire

RÉSUMÉ

Rapport sommaire préparé pour l'AETMIS par

**Héla Makni, Carole St-Hilaire,  
Laura Robb, Kathy Larouche et  
Ingeborg Blancquaert**

Mars 2007

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Ce document est également offert en format PDF dans le site Web de l'Agence.

RÉVISION SCIENTIFIQUE  
D<sup>re</sup> Ingeborg Blancquaert

RÉVISION LINGUISTIQUE  
Suzie Toutant

MONTAGE  
Sylvie Houle

CORRECTION D'ÉPREUVES  
Suzie Toutant  
Julie Paquette

VÉRIFICATION BIBLIOGRAPHIQUE  
Denis Santerre

COORDINATION  
Lise-Ann Davignon

COORDINATION DE LA LECTURE EXTERNE  
Valérie Martin

BIBLIOTHÉCAIRES  
Mathieu Plamondon  
Fleurette Grégoire

COMMUNICATIONS ET DIFFUSION  
Diane Guilbault  
Richard Lavoie

Pour se renseigner sur cette publication ou toute autre activité de l'AETMIS, s'adresser à :

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé  
2021, avenue Union, bureau 10.083  
Montréal (Québec) H3A 2S9

Téléphone : 514-873-2563  
Télécopieur : 514-873-1369  
Courriel : [aetmis@aetmis.gouv.qc.ca](mailto:aetmis@aetmis.gouv.qc.ca)  
[www.aetmis.gouv.qc.ca](http://www.aetmis.gouv.qc.ca)

Comment citer ce document :

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). La spectrométrie de masse en tandem et le dépistage néonatal sanguin au Québec : rapport sommaire. Rapport sommaire préparé par Héla Makni, Carole St-Hilaire, Laura Robb, Kathy Larouche et Ingeborg Blancquaert. (AETMIS 07-03). Montréal : AETMIS, 2007, xviii-79.

Dépôt légal  
Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2007  
Bibliothèque et Archives Canada, 2007  
ISBN 978-2-550-48905-4 (version imprimée)  
ISBN 978-2-550-48906-1 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2007.

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

# LA MISSION

L'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) a pour mission de contribuer à améliorer le système de santé québécois. Pour ce faire, l'Agence conseille et appuie le ministre de la Santé et des Services sociaux ainsi que les décideurs du système de santé en matière d'évaluation des services et des technologies de la santé. L'Agence émet des avis basés sur des rapports scientifiques évaluant l'introduction, la diffusion et l'utilisation des technologies de la santé, incluant les aides techniques pour personnes handicapées, ainsi que les modalités de prestation et d'organisation des services. Les évaluations tiennent compte de multiples facteurs, dont l'efficacité, la sécurité et l'efficience ainsi que les enjeux éthiques, sociaux, organisationnels et économiques.

## LE CONSEIL

D<sup>r</sup> Jeffrey Barkun,  
chirurgien, Hôpital Royal Victoria, CUSM, et directeur,  
département de chirurgie générale, Faculté de médecine,  
Université McGill, Montréal

D<sup>re</sup> Marie-Dominique Beaulieu,  
titulaire de la Chaire Docteur Sadok Besrouer en médecine  
familiale, CHUM, professeure titulaire, Faculté de médecine,  
Université de Montréal, et chercheure, Unité de recherche  
évaluative, Hôpital Notre-Dame, CHUM, Montréal

D<sup>re</sup> Sylvie Bernier,  
directrice, Organisation des services médicaux et technologiques,  
MSSS, Québec

D<sup>re</sup> Suzanne Claveau,  
spécialiste en microbiologie-infectiologie, Hôtel-Dieu de Québec,  
CHUQ, et professeure agrégée de clinique, Faculté de médecine,  
Université Laval, Québec (jusqu'au 19 décembre 2006)

D<sup>r</sup> Serge Dubé,  
chirurgien, directeur du programme de chirurgie, Hôpital  
Maisonneuve-Rosemont, et vice-doyen aux affaires professorales,  
Faculté de médecine, Université de Montréal

M. Roger Jacob,  
ingénieur biomédical, coordonnateur, Immobilisations et  
équipements médicaux, Agence de la santé et des services  
sociaux de Montréal

D<sup>r</sup> Michel Labrecque,  
professeur et chercheur clinicien, Unité de médecine familiale,  
Hôpital Saint-François d'Assise, CHUQ, Québec

## LA DIRECTION

D<sup>r</sup> Juan Roberto Iglesias,  
président-directeur général

D<sup>re</sup> Véronique Déry,  
directrice générale et scientifique

D<sup>r</sup> Reiner Banken,  
directeur général adjoint au développement et aux partenariats

D<sup>re</sup> Alicia Framarin,  
directrice scientifique adjointe

M. Jean-Marie R. Lance,  
économiste, conseiller scientifique principal

D<sup>re</sup> Ingeborg Blancaquaert,  
conseillère scientifique et coordonnatrice du module de génétique

M. A.-Robert LeBlanc,  
ingénieur, professeur titulaire et directeur des programmes,  
Institut de génie biomédical, Université de Montréal, et directeur  
adjoint à la recherche, au développement et à la valorisation,  
Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

M<sup>me</sup> Esther Leclerc,  
infirmière, directrice des soins infirmiers, Hôpital Saint-Luc,  
CHUM, Montréal

D<sup>r</sup> Jean-Marie Moutquin,  
spécialiste en gynéco-obstétrique, directeur de la recherche et  
directeur du département d'obstétrique-gynécologie, CHUS,  
Sherbrooke

D<sup>r</sup> Réginald Nadeau,  
cardiologue, chercheur, Centre de recherche de l'Hôpital du  
Sacré-Cœur de Montréal, et professeur émérite, Faculté de  
médecine, Université de Montréal

M<sup>me</sup> Johane Patenaude,  
éthicienne, professeure agrégée, département de chirurgie,  
Faculté de médecine, Université de Sherbrooke, et chercheure  
boursière, FRSQ

D<sup>r</sup> Simon Racine,  
spécialiste en santé communautaire, directeur, Direction  
régionale des affaires médicales, universitaires et de la santé  
physique, Agence de la santé et des services sociaux de la  
Capitale-Nationale, Québec

M. Lee Soderstrom,  
économiste, professeur agrégé, département des sciences  
économiques, Université McGill, Montréal

# NOTE AUX LECTEURS

Ce rapport sommaire résume un rapport technique produit à la demande du ministère de la Santé et des Services sociaux. Les deux rapports découlent de la même revue de la littérature et contiennent les mêmes sections, qui sont toutefois beaucoup plus détaillées dans le rapport technique, surtout en ce qui a trait à la revue sur les maladies considérées, aux aspects techniques de la spectrométrie de masse en tandem et aux différents enjeux liés à l'utilisation de cette technologie.



## La spectrométrie de masse en tandem et le dépistage néonatal sanguin au Québec

Le présent rapport a été réalisé à la demande du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) à la suite des débats soulevés dans la communauté scientifique et des pressions en faveur de l'adoption de la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) pour le dépistage néonatal sanguin des erreurs innées du métabolisme. En effet, la MS/MS permet le dépistage simultané de plus d'une trentaine d'erreurs innées du métabolisme en une étape analytique unique, avec un débit d'analyse élevé. La demande du MSSS invitait l'AETMIS à évaluer la pertinence de recourir à la MS/MS dans le cadre du programme québécois de dépistage néonatal sanguin. Après un examen des revues systématiques et un survol des données québécoises disponibles, il a été convenu que l'AETMIS : 1) examinerait la pertinence de remplacer par la MS/MS les méthodes actuellement en vigueur pour le dépistage de la phénylcétonurie (PCU) et de la tyrosinémie héréditaire de type 1 (TH1) et d'introduire le dépistage néonatal du déficit en *Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase* (MCADD); 2) analyserait les principaux enjeux éthiques, sociaux, économiques et organisationnels. L'élargissement du dépistage néonatal à d'autres maladies pourrait éventuellement faire l'objet d'un travail ultérieur.

Notre revue confirme l'importance d'une analyse au cas par cas pour chacune des maladies considérées, puisque les options envisageables dépendent des caractéristiques spécifiques de chacune, de l'état d'avancement des connaissances sur la maladie et de l'applicabilité des développements technologiques aux maladies d'intérêt. Même si les données comportent des lacunes, elles appuient l'utilité clinique du dépistage néonatal pour les trois maladies considérées. Quant à la pertinence d'implanter un dépistage par MS/MS au Québec, la situation diffère d'une maladie à l'autre : pour le MCADD, le dépistage néonatal passe obligatoirement par la MS/MS, dont la performance compte parmi les meilleures pour cette maladie; pour la PCU, la littérature semble indiquer que la MS/MS génère moins de faux positifs que la technologie actuelle, mais compte tenu des résultats notés au Québec, cet avantage ne serait pas substantiel. Toutefois, si la MS/MS est utilisée pour le dépistage du MCADD, le transfert technologique pour la PCU éviterait un dédoublement des étapes d'analyse et serait efficient d'après la littérature économique analysée. Pour la TH1, le dépistage néonatal par MS/MS sur la base du dosage de la tyrosine et de la succinylacétone semble prometteur, mais requiert des étapes de validation préalables. De plus, la pertinence du transfert technologique et le choix du moment le plus propice à sa réalisation dépendent, en plus des considérations scientifiques et techniques, d'un ensemble de facteurs d'ordre éthique, social, légal, économique et organisationnel. C'est pourquoi trois scénarios distincts sont proposés aux décideurs :

- 1) la réalisation d'une étude pilote;
- 2) le report de l'introduction de la MS/MS après la réalisation des études de validation nécessaires pour le dépistage de la TH1;
- 3) l'introduction de la MS/MS pour le dépistage de la PCU et du MCADD; ce dernier scénario prévoit, pour la TH1, soit le maintien des méthodes actuelles en attendant les résultats des études de validation, soit un remplacement technologique graduel.

Quel que soit le choix retenu, l'implantation de la MS/MS ne devra pas se faire de manière précipitée, d'autres questions d'ordre éthique, économique et organisationnel devant être résolues avant d'y procéder.

En remettant ce rapport, l'AETMIS souhaite contribuer à la prise de décision sur les politiques régissant le programme québécois de dépistage néonatal sanguin.

**Dr Juan Roberto Iglesias**, président-directeur général

# REMERCIEMENTS

Le présent rapport a été préparé à la demande de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) par la D<sup>re</sup> **Héla Makni**, M. Sc. (épidémiologie et biostatistiques), M<sup>mes</sup> **Carole St-Hilaire**, économiste, Ph. D. (santé publique), **Laura Robb**, M. Sc. (conseil génétique), **Kathy Larouche**, M. Sc. (physiologie-endocrinologie) et la D<sup>re</sup> **Ingeborg Blancquaert**, pédiatre, Ph. D. (épidémiologie), coordonnatrice du module de génétique et conseillère scientifique, toutes les cinq chercheuses consultantes à l'AETMIS.

L'AETMIS remercie vivement les lecteurs externes pour leurs précieuses suggestions et leur contribution à la qualité générale et à la rigueur de ce rapport d'évaluation :

**M. Pierre Allard**

Biochimiste, Service de génétique médicale, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec)

**M<sup>me</sup> Denise Avard**

Chercheure, Centre de recherche en droit public, faculté de droit, Université de Montréal, Montréal (Québec)

**D<sup>re</sup> Ségolène Aymé**

Directrice de recherche, Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), Paris (France)

**D<sup>r</sup> David Cheillan**

Praticien hospitalier, Unité de dépistage néonatal, Service de biochimie pédiatrique, Hôpital Debrousse, Lyon (France)

**D<sup>r</sup> Régen Drouin**

Généticien, Service de génétique, et professeur agrégé, département de pédiatrie, faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec)

**Pr Jean-Pierre Farriaux**

Médecin et professeur honoraire de pédiatrie génétique médicale, Centre hospitalo-universitaire de Lille, Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE), France

**M. Scott Grosse**

*Senior Health Economist*, National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA (États-Unis)

**D<sup>r</sup> Serge Melançon**

Directeur, Clinique médicale en génétique, Hôpital de Montréal pour enfants, et directeur, Service de génétique biochimique, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec)



L'Agence tient également à exprimer sa gratitude aux experts suivants, dont la contribution a permis d'enrichir le contenu de ce document :

MM. **Jean-Marie Lance**, M. Sc. (sciences économiques), conseiller scientifique principal à l'AETMIS, et **Lee Soderström**, Ph. D. (économie), professeur agrégé au département des sciences économiques de l'Université McGill, qui ont validé le volet économique;

M<sup>me</sup> **Ghislaine Cleret de Langavant**, Ph. D. (bioéthique), chercheure consultante à l'AETMIS, qui a contribué à l'écriture et à la révision de certaines parties de ce rapport;

La D<sup>re</sup> **Bridget Wilcken**, professeure, NSW Biochemical Genetics and Newborn Screening Service du Children's Hospital à Westmead, Sydney, Australie, et le D<sup>r</sup> **François Rousseau**, professeur titulaire au département de biologie médicale de la faculté de médecine de l'Université Laval à Québec, qui ont bien voulu nous transmettre des données non publiées;

MM. **Pierre Allard** et **Raymond Lepage**, du département de biochimie clinique du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, **Robert Giguère**, du Service génétique du Centre hospitalier de l'Université de Sherbrooke, et **Jean Ruel**, technicien de laboratoire, programme de dépistage du Centre hospitalier universitaire de Québec, qui nous ont transmis des informations sur la spectrométrie de masse en tandem et d'autres technologies utilisées pour le dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme.

## DIVULGATION DE CONFLITS D'INTÉRÊTS

Aucun conflit à signaler.

# RÉSUMÉ

Au Québec, trois maladies, soit la phénylcétonurie (PCU), la tyrosinémie héréditaire de type 1 (TH1) et l'hypothyroïdie congénitale font actuellement l'objet d'un dépistage néonatal. Avec le développement de la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) s'est ouvert un débat dans la communauté scientifique sur la pertinence d'élargir les programmes de dépistage néonatal pour y inclure nombre de maladies liées à des erreurs innées du métabolisme des acides aminés, des acides gras et des acides organiques. Des pressions en ce sens se font sentir des professionnels de la santé, des groupes de patients et de l'industrie. Cette technologie peut être utilisée de façon sélective pour dépister des erreurs innées du métabolisme particulières ou, en mode balayage, pour détecter tous les profils métaboliques liés à plus d'une trentaine de maladies de cette famille. L'enjeu décisionnel comporte deux facettes distinctes, soit le remplacement des technologies actuellement utilisées pour le dépistage néonatal de la PCU et de la TH1 par la MS/MS<sup>1</sup> et l'élargissement du dépistage à d'autres maladies. Pour ce dernier volet, l'utilité clinique et la pertinence doivent être rigoureusement évaluées pour chaque erreur innée du métabolisme. La maladie qui, d'après la littérature, vient au premier rang des candidats potentiels pour intégration au dépistage néonatal est le déficit en *Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase* (MCAD), ou MCADD<sup>2</sup>.

Les avantages de la technologie MS/MS mis de l'avant par ses promoteurs sont : sa capacité de dépister un nombre élevé de maladies en une seule étape analytique; sa capacité de détecter des maladies non dépistables par d'autres techniques, comme le MCADD; le caractère automatisé de la technologie, qui est adaptée à un débit élevé; et une meilleure performance que d'autres techniques de dépistage (réduction du nombre de faux positifs pour la PCU, par exemple). Tout en reconnaissant les avantages théoriques de cette technologie, les auteurs des revues systématiques publiées à ce jour ont souligné plusieurs lacunes importantes dans les connaissances qui relativisent les présuppositions de ses promoteurs. Ils mentionnent en particulier que la performance de la MS/MS pour le dépistage néonatal a généralement été évaluée pour des groupes d'erreurs innées du métabolisme et rarement pour des maladies individuelles. Compte tenu des plans d'étude utilisés, l'estimation de la proportion de faux négatifs demeure aléatoire et dépend des modalités d'organisation des services cliniques pour les maladies métaboliques rares. En outre, pour nombre de maladies, les données épidémiologiques sont rares, l'évolution naturelle de la maladie est relativement mal connue, et les bénéfices cliniques du dépistage n'ont pas été établis de façon ferme. Certaines de ces limites tiennent à la difficulté de colliger des données sur des maladies rares dont le diagnostic clinique peut également être complexe.

Compte tenu de ces limites, les auteurs de revues systématiques se sont montrés prudents dans leurs recommandations. Les premières de ces revues systématiques, qui datent de 1997, concordaient pour souligner le potentiel de la technologie sans toutefois recommander le remplacement technologique. Plusieurs auteurs préconisaient la mise en place de projets pilotes de grande envergure sur le dépistage de la PCU et du MCADD<sup>3</sup> pour en évaluer la performance, l'efficacité et les bénéfices pour la santé. La revue de

---

1. Le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale ne peut pas être réalisé par MS/MS.

2. La PCU et la TH1 sont des erreurs innées du métabolisme des acides aminés, alors que le MCADD est lié à un trouble du métabolisme des acides gras.

3. Un des deux rapports britanniques ajoute l'acidémie glutarique de type I à cette liste [Seymour *et al.*, 1997].

la littérature plus récente montre que davantage d'études présentent des données sur la performance de la MS/MS pour le dépistage de maladies individuelles. Toutefois, aucune nouvelle étude portant spécifiquement sur le dépistage du MCADD n'a été repérée. Même si des données préliminaires commencent à s'accumuler sur l'effet de la prise en charge précoce après dépistage du MCADD, cette littérature repose sur un nombre de cas et un recul limités, et aucune étude comparative prospective n'a été publiée. Pourtant, les revues systématiques plus récentes tendent à recommander l'implantation de programmes de dépistage pour la PCU et le MCADD, d'autant plus que plusieurs exercices de modélisation économique semblent indiquer que le remplacement technologique serait efficient à partir du moment où le dépistage porte sur au moins deux maladies, dont la PCU. Cette évolution des points de vue ne tient pas tant, semble-t-il, à l'accumulation de nouvelles connaissances qu'à la difficulté d'implanter les projets pilotes qui avaient été recommandés. Cette prudence, qui limite les recommandations à quelques maladies, est loin d'être généralisée, et nombre de revues non systématiques et de publications basées surtout sur des opinions d'experts se sont prononcées en faveur du remplacement technologique et d'un élargissement des indications du dépistage néonatal à une vaste gamme d'erreurs innées du métabolisme. Ces recommandations ont été suivies de décisions allant dans ce sens dans plusieurs États, mais ont également suscité un débat quant à la place des données probantes dans ce type de décision.

Le présent travail considère le remplacement technologique pour le dépistage néonatal de la PCU et de la TH1 au Québec et examine la pertinence d'y ajouter le MCADD. Il repose sur une revue de la littérature sur l'évolution naturelle des trois maladies considérées, leur épidémiologie et l'efficacité de leur traitement, la performance de la technologie MS/MS et les données sur le coût et l'efficacité. Une analyse des coûts ainsi que l'étude des enjeux éthiques, psychosociaux et organisationnels viennent compléter le rapport. Dans un deuxième temps, l'élargissement du dépistage à d'autres maladies pourrait être considéré, selon un ordre de priorité à définir et selon l'information disponible.

Notre revue des données scientifiques sur la performance de la MS/MS vient confirmer les réserves soulevées dans les revues systématiques précédentes quant à la qualité des études. Ces réserves portent particulièrement sur les plans d'étude, la présentation des résultats, la sélection de la population étudiée et l'absence de standardisation par rapport à plusieurs facteurs pouvant affecter la qualité de l'analyse par MS/MS et par rapport aux tests de confirmation diagnostique. Les données scientifiques disponibles dérivent majoritairement d'études de cohortes prospectives provenant de programmes de dépistage néonatal. Cet état de fait tient à la difficulté, soulignée par plusieurs auteurs, de réaliser des études comparatives prospectives avec un groupe témoin approprié. Dans le cadre de ces programmes, la confirmation diagnostique, qui doit servir de test de référence, n'est réalisée que pour les patients ayant eu un résultat positif au test MS/MS, de sorte que la qualité de l'information sur les proportions de faux négatifs reste précaire.

Globalement, les résultats des différentes études révisées indiquent que la sensibilité, la valeur prédictive négative et la spécificité du test par MS/MS sont élevées, que ce soit pour le dépistage néonatal de groupes de maladies ou pour le dépistage néonatal sélectif de la PCU, de la TH1 et du MCADD. Il est toutefois possible que la sensibilité et la valeur prédictive négative aient été surestimées en raison de la précarité des données sur les faux négatifs. Par ailleurs, une variabilité considérable de la valeur prédictive positive a été notée, alors que la variation de la prévalence des erreurs innées du métabolisme d'une étude à l'autre était généralement faible. L'hétérogénéité des caractéristiques des populations étudiées, de l'âge au prélèvement sanguin, des choix des marqueurs

métaboliques, des valeurs seuils, des protocoles de classification des résultats de la MS/MS et des tests de confirmation diagnostique peut modifier la spécificité du test et expliquer la variabilité des valeurs prédictives positives.

Ces résultats de performance ne seraient pas automatiquement applicables si des modifications étaient apportées aux protocoles analytiques utilisés dans les études révisées. En effet, la technologie est encore en constante évolution sur le plan des procédés analytiques. Parmi les changements technologiques à l'horizon susceptibles de modifier la performance de la MS/MS de manière notable, notons l'intégration de l'analyse d'autres métabolites (succinylacétone) au protocole déjà utilisé pour le dépistage néonatal de la TH1, et la suppression de l'étape de la butylation dans la préparation des échantillons. La performance de ces nouvelles approches devra être rigoureusement évaluée avant implantation. De plus, le caractère évolutif de la technologie renforce l'importance de bien considérer les choix technologiques lors de l'implantation, de procéder à la validation analytique de toute modification des protocoles et d'instaurer des mécanismes continus d'assurance de la qualité.

Au delà des considérations liées à la performance de la technologie, la décision d'inclure ou non une maladie dans un programme de dépistage néonatal repose essentiellement sur la capacité du diagnostic précoce et de l'intervention subséquente de modifier favorablement le pronostic de la maladie. Sur le plan de l'utilité clinique pour les patients et leurs familles, le dépistage néonatal est justifié pour les trois maladies considérées, et ce, malgré les lacunes des données et malgré la diversité des enjeux soulevés par chacune d'elles. Notre revue confirme l'importance d'une analyse au cas par cas pour chacune des maladies considérées, puisque les options envisageables dépendent des caractéristiques spécifiques de chaque maladie, de l'état d'avancement des connaissances sur la maladie et de l'applicabilité des développements technologiques aux maladies d'intérêt.

- Pour le MCADD, le dépistage néonatal passe obligatoirement par la MS/MS, dont la performance compte parmi les meilleures pour cette maladie. La connaissance de l'ensemble du spectre des formes cliniques est limitée, particulièrement pour les formes moins graves, et la variabilité de l'expression phénotypique rend plus difficile la comparaison du pronostic avec et sans dépistage et prise en charge précoce. Toutefois, pour les formes graves, les avantages d'un traitement précoce sont convaincants. Il sera donc indispensable de réévaluer de façon périodique les bénéfices du dépistage néonatal de cette maladie grâce à une collecte continue de données.
- Pour la PCU, la littérature semble indiquer que la MS/MS génère moins de faux positifs que la technologie actuelle, mais compte tenu des résultats notés au Québec, cet avantage ne serait pas substantiel. D'après la littérature économique, le remplacement technologique serait efficient à partir du moment où il est effectué pour deux maladies, dont la PCU. Si la MS/MS était utilisée pour le dépistage du MCADD, le transfert technologique pour la PCU éviterait un dédoublement des étapes d'analyse et serait sans doute moins coûteux que de poursuivre en parallèle la méthode d'analyse actuelle.
- Pour la TH1, des données en faveur de l'efficacité du traitement au NTBC<sup>4</sup> commencent à s'accumuler, corroborant l'utilité du dépistage néonatal au Québec. De nouvelles approches pour le dépistage de la TH1 sur la base du dosage des métabolites tyrosine et succinylacétone semblent prometteuses, mais doivent cependant être validées.

---

4. Le traitement au NTBC (2-(2-nitro-4-trifluorométhyl-benzoyl)-1,3-cyclohexanedione) est disponible sous le nom de nitisinone (Orfadin®).

La revue de la littérature économique vise à rendre compte des coûts ainsi que des rapports coût-efficacité et coût-utilité du dépistage néonatal sanguin par MS/MS. Cette littérature se caractérise par une grande variabilité dans les erreurs innées du métabolisme considérées, les données d'incidence, les probabilités d'incapacités neurologiques et de décès chez les enfants atteints de MCADD n'ayant pas eu de dépistage, et les mesures d'efficacité retenues<sup>5</sup>. Les évaluations tendent toutes à montrer l'efficacité de la MS/MS pour le dépistage néonatal de plusieurs erreurs innées du métabolisme, surtout lorsqu'elles ne peuvent être dépistées autrement, comme le MCADD. En fait, toutes les études s'accordent sur l'efficacité de la MS/MS à partir du moment où au moins deux maladies sont dépistées, dont la PCU. Soulignons enfin qu'aucune évaluation économique ne portait spécifiquement sur l'efficacité du dépistage de la TH1 par MS/MS.

La section économique fournit également des indications budgétaires sur certains coûts d'investissement et de fonctionnement inhérents à ce genre de dépistage. Une approche d'estimation des effets budgétaires a ainsi été retenue pour évaluer les coûts du dépistage par MS/MS de la PCU, de la TH1 et du MCADD. Des coûts différentiels annuels équivalents (CDAE) ont été estimés, ces derniers permettant de répartir sur plusieurs années les investissements considérables que représente l'acquisition des appareils de MS/MS et autres instruments ainsi que l'aménagement des locaux. Le CDAE exprime donc la valeur annuelle des ressources utilisées dans le cadre du dépistage néonatal sanguin par MS/MS. Les résultats montrent que, dans un contexte québécois, ce dépistage coûterait annuellement environ 255 231 \$ CA pour un laboratoire de dépistage néonatal, les coûts les plus importants étant ceux des appareils de MS/MS, de l'appareillage de soutien et du temps des techniciens de laboratoire. Les variations des coûts selon la durée de vie des appareils, la nature du contrat d'entretien et le nombre d'équivalents temps complet des techniciens sont présentées. Il importe enfin de souligner que notre estimation n'inclut pas les frais liés à la collecte des échantillons, à l'interprétation des résultats, au maintien de la banque de données, à la confirmation diagnostique et au suivi des patients et des familles. Ceux-ci seraient sensiblement les mêmes qu'avec les méthodes de dépistage actuelles.

La pertinence d'implanter le dépistage par MS/MS au Québec et le choix du moment le plus propice pour procéder à cette implantation dépendent, en plus des considérations scientifiques et techniques, d'un ensemble de facteurs d'ordre éthique, social, légal, économique et organisationnel. Certains de ces aspects sont abordés dans la présente évaluation, d'autres débordent du cadre de ce travail. C'est pourquoi diverses options sont présentées ci-dessous.

Pour les trois maladies étudiées, trois scénarios distincts sont à considérer par le décideur :

- 1) la réalisation d'une étude pilote sur plusieurs années sur le dépistage des trois maladies;
- 2) le report de l'introduction de la MS/MS jusqu'à ce que les études de validation pour le dosage de la succinylacétone soient complétées et qu'un protocole analytique unique pour le dépistage néonatal des trois maladies puisse être implanté d'emblée;
- 3) l'introduction de la MS/MS pour le dépistage de la PCU et du MCADD avec, pour la TH1, soit le maintien des méthodes actuelles de dépistage en attendant les résultats des études de validation précitées, soit un remplacement technologique graduel.

---

5. Les mesures d'efficacité pouvaient inclure les complications, hospitalisations, soins et traitements, incapacités neurologiques modérées ou graves, et décès évités.

Chaque scénario présente des avantages et des inconvénients et comporte différentes implications, tant sur le plan organisationnel que sur le plan de l'accès aux soins. La décision entre ces trois options repose sur des choix de valeurs, certes, mais dépend aussi d'enjeux plus concrets liés aux délais requis pour la mise en œuvre des étapes préparatoires à l'implantation, à la réalisation – au Québec ou ailleurs – de l'étude de validation du protocole simplifié pour le dépistage de la TH1, et aux difficultés anticipées dans l'éventualité d'une implantation par étapes de la MS/MS. La décision quant au moment le plus opportun pour implanter la MS/MS impliquera un compromis entre favoriser un accès plus rapide aux services ou privilégier l'introduction de la technologie sur la base de données plus rigoureuses et (ou) applicables au Québec. Des données plus poussées sur les protocoles d'analyse plus récents pour la TH1 pourraient dériver d'une étude de validation. Le Québec serait une région propice pour réaliser une telle étude. Une étude pilote, quant à elle, permettrait de colliger des données épidémiologiques et génétiques sur le MCADD et d'apprécier les coûts directement applicables au Québec. Par contre, pour le MCADD, un tel projet pilote ne semble pas de nature à fournir dans un délai raisonnable les données requises pour apporter une réponse définitive à la question des bénéfices du dépistage néonatal sur le plan du pronostic à long terme. Il sera néanmoins indispensable de réévaluer de façon périodique les bénéfices du dépistage néonatal du MCADD.

Quel que soit le choix retenu, l'implantation de la MS/MS ne devra pas se faire de manière précipitée, d'autres questions devant être réglées avant d'y procéder. La politique concernant le consentement implicite au dépistage néonatal doit être révisée, d'autant plus que la procédure adoptée au Québec pour justifier l'inclusion du dépistage néonatal dans les soins de routine pose problème si une décision est prise quant à l'ajout d'une maladie supplémentaire au programme. La conduite à tenir à l'égard du dépistage d'erreurs innées du métabolisme non ciblées et du protocole de confirmation diagnostique du MCADD devront faire l'objet d'un consensus. Une analyse plus poussée de la faisabilité d'implanter ce changement technologique devra également être menée, en considérant entre autres les coûts d'implantation et de fonctionnement selon le scénario envisagé. À chacune des étapes de mise en œuvre, les considérations organisationnelles devront être prises en compte pour optimiser de façon prospective les pratiques et générer les données nécessaires à l'évaluation continue de la performance et à l'évaluation périodique de la pertinence des choix qui seront faits.

Enfin, on ne peut passer sous silence l'inquiétude que soulève souvent l'utilisation de la technologie MS/MS en mode balayage, qui permet la détection de plus d'une trentaine d'erreurs innées du métabolisme. Une fois la technologie MS/MS en place, une pression accrue s'exercera pour élargir le dépistage néonatal à plusieurs autres erreurs innées du métabolisme. Cette pression viendra des professionnels de la santé, de l'industrie ainsi que d'associations de parents et du grand public, de plus en plus informés grâce à Internet. Les arguments alimentant cette pression incluent les coûts minimes engagés par l'ajout d'autres erreurs innées du métabolisme une fois que la technologie est en place, l'intérêt de colliger des données pour la recherche, les bénéfices familiaux et l'exploitation de ce qui est considéré comme le principal avantage de la MS/MS, à savoir sa capacité de doser simultanément plusieurs métabolites. En aucun cas ne devrait-on céder à la tentation d'ouvrir la voie au dépistage d'autres maladies sans procéder à une évaluation des preuves et des critères devant guider l'implantation d'un programme de dépistage populationnel. Enfin, l'élargissement du dépistage néonatal à d'autres erreurs innées du métabolisme doit nécessairement être précédé d'une évaluation préalable et de la mise en place de solutions adéquates aux problèmes soulevés dans ce rapport, notamment ceux relatifs à l'information des parents et à la disponibilité d'un réseau efficace de prise en charge et de suivi par des professionnels compétents.

*Agence d'évaluation  
des technologies  
et des modes  
d'intervention en santé*

Québec 