

Analyse des rapports portant sur les programmes québécois de dépistage néonatal sanguin ou urinaire pour les erreurs innées du métabolisme

Vice-présidence aux affaires scientifiques

Décembre 2015

AUTEURS

Héla Makni, M.D., M. Sc.

Jean Rousseau, Ph. D.

Vice-présidence aux affaires scientifiques

AVEC LA COLLABORATION DE

Ingeborg Blancquaert, M.D., Ph. D.

MISE EN PAGE

Sylvie Muller, agente administrative

Bureau d'information et d'études en santé des populations

REMERCIEMENTS

Les auteurs souhaitent remercier les nombreux contributeurs qui, au cours des ans, ont été associés à l'élaboration des devis d'analyse, les stratégies de recherche de littérature, la rédaction et la revue critique des manuscrits. Ils ont permis la réalisation de plusieurs avis scientifique sur la pertinence des politiques de dépistage populationnel. Jean Rousseau remercie la Fondation canadienne de la recherche sur les services de santé pour l'obtention d'une bourse dans le cadre du programme FORCES (Formation en utilisation de la recherche pour cadres qui exercent dans la santé) avec projet d'intervention en entreprise.

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante :

<http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Dépôt légal – 3^e trimestre 2017
Bibliothèque et Archives nationales du Québec
ISBN : 978-2-550-79060-0 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2017)

Table des matières

Liste des sigles et acronymes	III
1 Introduction	1
2 Contexte des travaux en lien avec le DN des EIM	3
3 Cadres méthodologiques et conceptuels	7
4 Rapport de l’AETMIS de 2009 sur la pertinence du PQDNU	9
4.1 Présentation du rapport et de ses recommandations.....	9
4.2 Étapes et éléments de réflexion manquants dans le processus évaluatif	10
5 Rapport de l’INESSS de 2013 sur l’élargissement du PQDNS.....	13
5.1 Présentation du rapport et de ses recommandations.....	13
5.2 Étapes et éléments de réflexion manquants dans le processus évaluatif	17
6 Références.....	23
Annexe 1 Description du guide décisionnel développé par Blancquaert et collab. (2008)	25
Annexe 2 Liste des EIM considérées dans les analyses de l’AETMIS en 2009 et de l’INESSS en 2013	29

Liste des sigles et acronymes

ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
ADM	Analyse de décision multicritères
AETMIS	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
CCM	Chromatographie en couche mince
DGSP	Direction générale de santé publique
DN	Dépistage néonatal
EIM	Erreurs innées du métabolisme
HC	Hypothyroïdie congénitale
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
MCADD	<i>Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase</i>
MS/MS	Spectrométrie de masse en tandem
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NSC	National Screening Committee
PCU	Phénylcétonurie
PQDNS	Programme québécois de DN sanguin
PQDNU	Programme québécois de DN urinaire
TH1	Tyrosinémie hépatique de type 1

1 Introduction¹

La direction générale de santé publique (DGSP) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a confié à l'Institut National de Santé Publique du Québec (INSPQ) et à l'unité analyse des politiques de dépistage et de lutte contre les maladies chroniques (l'Unité) plusieurs mandats en lien avec le dépistage des maladies chroniques applicables à la population du Québec².

Tels que définis, ces mandats portent sur les maladies chroniques et incluent les dépistages des cancers et les dépistages anténatal et néonatal. Les mandats correspondent à :

1. l'élaboration d'un processus standardisé d'analyse de pertinence et de faisabilité de tout nouveau programme de dépistage ou à l'ajout de toute nouvelle maladie chronique à un programme de dépistage existant;
2. l'élaboration de critères d'ordonnancement des différentes demandes d'analyse de pertinence de dépistage;
3. des travaux de soutien quant aux dépistages existants : cancers, néonataux, anténataux;
4. l'analyse de pertinence pour les différents objets cités dans les lettres mandats.

Pour le dépistage néonatal (DN), sujet sur lequel se penche spécifiquement le présent rapport, les objets d'analyse portent sur plusieurs maladies dont certaines ont déjà été ciblées par des travaux précédents alors que d'autres sont nouvellement considérées. Ces nombreuses demandes nécessitent donc un cadre de référence qui permettra de prioriser les travaux pour ces maladies.

Nous avons entrepris d'analyser les divers rapports publiés durant les 10 dernières années sur les programmes québécois de DN sanguin ou urinaire(1, 2, 7-11) dans le but de recenser les approches méthodologiques appliquées ainsi que les données et les enjeux documentés sur les maladies, les programmes de DN ou le contexte québécois. Cette information nous permettra de peaufiner les outils dont se servira l'Unité et de déterminer une approche de priorisation pour les analyses de pertinence à réaliser.

Nous avons abordé le contenu des différents rapports en nous basant sur les définitions de pertinence et de faisabilité que nous avons adoptées pour nos propres travaux(7, 10). Dans un premier temps, les définitions proposées par l'Unité se sont inspirées d'échanges avec la DGSP en 2010 et distinguaient pertinence et faisabilité comme suit :

- « Analyse de pertinence » : Appréciation des données probantes sur l'importance de la maladie visée par le dépistage, la précision des tests de dépistage et examens diagnostiques disponibles, l'efficacité des traitements, les gains nets apportés par l'intervention précoce et l'équilibre général des avantages, inconvénients et coûts du programme de dépistage examiné.
- « Analyse de faisabilité » : Appréciation de la capacité à mettre en œuvre le programme de dépistage examiné, en particulier son acceptabilité auprès de la population et du personnel du réseau ainsi que de la capacité du système à offrir l'ensemble des services requis et d'en assurer la qualité.

¹ Tiré du *Guide de la communication écrite*, Marie Malo, 2003.

² Ces mandats sont définis dans les lettres mandats signées par M Horacio Arruda et adressées à M Luc Boileau. Ces lettres sont datées, respectivement, du 30 août 2013, 22 février 2014, 31 juillet 2014, 13 novembre 2014 et 8 décembre 2014.

Par la suite, ces définitions ont évolué pour adopter une vision plus intégratrice et globale qui se base sur le cadre conceptuel guidant les processus décisionnels pour le DN de maladies génétiques développé par Blancquaert et collab.(3-6) Dans cette optique, la pertinence d'introduire un programme de dépistage ne peut être basée sur la seule évaluation de l'équilibre entre les bénéfices et les risques d'un point de vue individuel et familial. Il s'agit là d'une première étape du processus évaluatif, que nous qualifierons ci-dessous d'évaluation de la pertinence clinique, qui doit être complétée par l'analyse de l'équilibre entre les bénéfices et les risques selon des perspectives populationnelles et sociétales (voir annexe 1). Dans ce qui suit, le terme pertinence apparaîtra en italique lorsqu'il réfère à une conception moins large.

Nous avons appliqué la vision de Blancquaert et collab. pour analyser spécifiquement les travaux précédents ayant émis des recommandations sur le DN des erreurs innées du métabolisme (EIM), un groupe de maladies encore ciblées par le mandat actuel du MSSS auquel nous devons répondre. Ce travail n'est nullement conçu comme une critique des productions de collègues, que nous respectons, mais vise plutôt à préciser les étapes d'analyses manquantes sur lesquelles nous devons nous pencher pour finaliser le processus évaluatif.

Au total, trois rapports ont été publiés sur le DN des EIM dont deux par l'agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS)(1, 2) et un par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) (8). Le premier rapport de l'AETMIS publié en 2007 s'est penché sur la pertinence de remplacer par la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) les méthodes de dépistage qui étaient en vigueur pour le DN de la phénylcétonurie (PCU) et de la tyrosinémie hépatique de type 1 (TH1), deux maladies dépistées au Québec depuis 1969 et 1970³, respectivement, et d'introduire le DN du déficit en Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase (MCADD). Les recommandations de l'AETMIS, favorables au transfert technologique et à l'introduction du DN du MCADD, ont été appliquées. Ainsi, le présent travail ne se penchera pas sur l'analyse critique de ce rapport, mais nous nous en servirons pour décrire le contexte des demandes et travaux en lien avec le DN des EIM.

Le deuxième rapport de l'AETMIS publié en 2009 a évalué la pertinence du programme québécois de DN urinaire (PQDNU) ciblant plus de 25 EIM depuis 1971(2). Il a été suivi en 2013 par un rapport de l'INESSS qui a évalué la pertinence d'élargir le programme québécois de DN sanguin (PQDNS) à plusieurs EIM, dont certaines, déjà ciblées par le PQDNU, avaient été considérées par le rapport de 2009(8). Ces deux rapports ont émis plusieurs recommandations qui n'ont généralement pas eu de suite. De telle sorte que l'ensemble des travaux ciblés par ces deux rapports est abordé à nouveau par l'intermédiaire des mandats de la DGSP qui nous sont adressés. C'est donc sur ces deux rapports que l'analyse présentée dans le présent document se penchera spécifiquement.

Nous commencerons par dresser un portrait du contexte des travaux en lien avec le DN des EIM. Suivra la description des cadres méthodologiques et conceptuels adoptés pour la réalisation de nos travaux en général et de la présente analyse en particulier. Les sections principales de ce rapport se pencheront sur les travaux de l'AETMIS de 2009 et de l'INESSS de 2013 que nous avons analysés, avec pour chacun un résumé des principales données et recommandations et une discussion des étapes et des éléments manquants dans le processus évaluatif selon notre vision.

³ Au Québec, l'hypothyroïdie congénitale (HC) est également dépistée depuis 1974, mais, comme ce dépistage ne peut se faire par la MS/MS, la maladie n'a pas été considérée dans ce rapport.

2 Contexte des travaux en lien avec le DN des EIM

Les EIM sont des maladies héréditaires causées par des mutations au sein de gènes codant pour des enzymes jouant un rôle dans plusieurs voies métaboliques importantes, surtout celles des acides aminés, des acides gras ou des acides organiques qui amènent à la production d'énergie essentielle au fonctionnement cellulaire. La transmission héréditaire des mutations est le plus souvent autosomique récessive. L'incidence individuelle de ces maladies est faible (1:8 000 – 1:100 000), mais leur incidence collective est élevée (1:4 000) témoignant de la multiplicité des voies métaboliques qui peuvent être touchées. Ainsi, la morbidité et la mortalité infantile en lien avec ces maladies sont considérables. Ceci explique qu'elles soient ciblées pour le DN, d'autant plus que, dans la majorité des cas, le traitement, même s'il est lourd pour les patients, est facilement accessible (diète spéciale, suppléments nutritifs, éviter le jeûne prolongé, etc.). Pour certaines EIM, il est clair que le dépistage et le traitement précoces permettent d'éviter un handicap physique et (ou) mental, une invalidité, une atteinte neurologique ou même le décès de l'enfant. Par contre, pour d'autres, l'évolution naturelle et le traitement sont peu connus et les bénéfices du DN pour l'enfant atteint demeurent moins bien établis.

La majorité des travaux réalisés durant les 10 dernières années au Québec concernant le DN a constaté que les processus décisionnels à la base de l'introduction de diverses maladies dans les programmes de DN sont globalement très variables d'une juridiction à une autre, parfois même au sein d'un même pays(1, 2, 8, 10, 11). L'hétérogénéité porte aussi bien sur le type et le nombre de maladies ciblées⁴ que sur les protocoles analytiques (test, valeurs seuils, etc.), l'organisation des programmes de suivi et les traitements. Cette hétérogénéité est particulièrement considérable pour les EIM, et ce surtout depuis qu'on a constaté en 1995 le potentiel de la MS/MS pour le DN de ces maladies. En effet, à cette époque, un protocole MS/MS a été mis au point pour dépister en une seule étape analytique automatisée de deux minutes plus d'une trentaine d'EIM à partir de l'échantillon de sang séché utilisé généralement dans les programmes de DN. Plusieurs des EIM ciblées ne peuvent être dépistées par d'autres technologies(1, 2, 8). Cette avancée technologique a alors amené plusieurs états européens et américains ainsi que certaines provinces canadiennes à réévaluer leurs programmes de DN pour considérer l'introduction de la MS/MS et l'élargissement des indications du dépistage à plusieurs EIM. Ces évaluations ont accentué l'hétérogénéité des programmes de DN entre les diverses juridictions, du moins en ce qui concerne le nombre d'EIM dépistées qui a alors varié entre 2 et 29. Une tendance était cependant claire. Ce sont les quelques États qui ont basé leurs décisions sur une évaluation systématique et rigoureuse des données probantes qui ont fait preuve de plus de pragmatisme et de prudence et qui ont retenu un faible nombre d'EIM. Par contre, ce nombre était beaucoup plus élevé pour la majorité des évaluations qui se sont limitées à une revue sommaire de la littérature et à la consultation d'experts(1, 2).

C'est ce contexte international et national qui a fait évoluer le débat concernant le transfert technologique en faveur de la MS/MS et l'élargissement du DN à plusieurs EIM au Québec vers le milieu des années 2000. Ce débat était alimenté par des pressions exercées par diverses parties (professionnels de la santé, groupes de patients, représentants de l'industrie, etc.) et a été favorisé par plusieurs circonstances locales (acquisition de la MS/MS par certains centres hospitaliers, réorganisation des laboratoires des hôpitaux publics, etc.). Plusieurs demandes pour l'évaluation du PQDNS ont alors été formulées. D'abord, à la demande du directeur du PQDNS, l'INSPQ a publié un premier rapport en 2002 qui a préconisé une évaluation plus approfondie du programme. Puis, pour

⁴ À l'exception de la PCU et de l'HC dont le DN est très répandu.

répondre à cette recommandation et à des plans d'action du MSSS⁵, l'INSPQ a publié en 2006 un second rapport qui s'est penché sur l'analyse de la *pertinence*, la performance et la viabilité du PQDNS(9). Presque parallèlement, l'AETMIS a publié son rapport de 2007 sur l'implantation de la MS/MS pour le DN de la PCU, de la TH1 et du MCADD(1).

Le mandat du MSSS adressé initialement à l'AETMIS était assez large et visait à évaluer l'équilibre entre les bénéfices et les risques et le rapport coût-efficacité en lien avec l'introduction de la MS/MS au Québec pour le DN sanguin de plusieurs EIM. Cependant, à la suite d'une évaluation préliminaire de la littérature et de la disponibilité de données contextuelles pertinentes (données épidémiologiques, coût des procédures analytiques et de la prise en charge des diverses maladies dépistables par la MS/MS), l'AETMIS a convenu avec les requérants que la première étape du processus évaluatif documentera : a) la pertinence d'un remplacement technologique pour la PCU et la TH1 et l'introduction du DN du MCADD; et b) les principaux enjeux éthiques, sociaux, économiques et organisationnels. Pour le volet économique en particulier, il a été convenu qu'une approche différentielle estimant certains coûts d'investissement (*cost analysis*) et de fonctionnement serait suffisante pour cette première étape. La priorisation du MCADD se justifiait par sa désignation comme cible d'intérêt dans la littérature scientifique et par le fait que, dans le temps, une étude colligeant des données québécoises sur son incidence était en cours. Il a été également convenu que l'analyse des bénéfices et des risques en lien avec l'élargissement du PQDNS à d'autres EIM se ferait selon un ordre de priorité à déterminer selon la disponibilité de données pertinentes.

Comme mentionné plus haut, les recommandations de l'AETMIS en 2007 ont amené au transfert technologique en faveur de la MS/MS et à l'introduction du DN du MCADD au Québec. Cependant, ces recommandations étaient accompagnées de plusieurs mises en garde. D'abord, ce rapport a indiqué des lacunes persistantes dans les données probantes concernant la performance de la MS/MS (taux de faux négatifs; constante évolution des protocoles analytiques susceptibles d'influencer la performance; manque d'études sur le DN d'EIM individuelles) et les données pertinentes pour une évaluation rigoureuse des bénéfices cliniques du DN de certaines EIM, surtout celles qui sont rares. De plus, on a mentionné que « l'élargissement des capacités technologiques » grâce à la MS/MS « révolutionne le DN à plusieurs égards ». En effet, avec la MS/MS, une seule technique peut dépister plusieurs EIM, de sorte que l'inclusion de maladies additionnelles, même si elles ne sont pas fréquentes ou graves et même si leur traitement n'est pas encore au point, n'engendre pas de coûts supplémentaires. Leur dépistage même s'il n'est pas bénéfique à l'enfant atteint peut être utile pour la famille (conseil génétique, diagnostic prénatal). Les auteurs de l'AETMIS ont souligné que « ces tendances représentent une réorientation profonde par rapport aux valeurs ayant sous-tendu les activités de DN jusqu'à présent et qu'elles ne font pas l'unanimité ». Par ailleurs, le rapport attire l'attention sur l'importance d'une analyse au cas par cas pour chaque EIM, analyse qui doit considérer les caractéristiques particulières de chaque maladie, l'avancement des connaissances s'y rapportant et l'applicabilité des avancements technologiques. Les auteurs ont considéré qu'une telle prudence est de mise, puisque l'adoption de la MS/MS ne fera qu'accentuer les pressions pour l'élargissement du PQDNS à plusieurs autres EIM, et qu'elle s'insère dans le cadre des processus évaluatifs devant guider l'implantation d'un programme de dépistage populationnel. Ils ont avisé que, pour le DN des EIM par MS/MS, « ... la mise en place de solutions adéquates aux problèmes soulevés ..., notamment ceux qui touchent l'information des parents et la disponibilité d'un réseau efficace de prise en charge et de suivi par des professionnels compétents » est primordiale. Enfin, les auteurs ont souligné que les diverses décisions favorables à l'implantation de

⁵ Plan d'action de santé publique, 2004-2007 (DGSP) et plan d'action 2005-2008 pour la réorganisation des services de génétique.

la MS/MS et à l'élargissement des indications du DN à plusieurs EIM ont suscité des débats concernant le manque de considération de données probantes dans plusieurs de ces décisions.

La mise au point sur le DN des EIM au Québec a été poursuivie par la publication des rapports évaluant la *pertinence*, respectivement, du PQDNU qui vise le dépistage de plus de 25 EIM (AETMIS, 2009) et de l'élargissement du PQDNS à plusieurs EIM (INESSS, 2013), dont certaines sont ciblées par le PQDNU. Il est donc clair que plusieurs aspects d'analyse sont communs à ces deux rapports et à celui de l'AETMIS de 2007. L'analyse détaillée de ces deux rapports, que nous présentons plus bas, s'inspirera des enjeux et des mises en garde soulevés dans le rapport de l'AETMIS de 2007 et présentés dans la présente section.

Sur le plan international, les débats concernant le DN des EIM et d'autres maladies se sont accentués durant la dernière décennie de sorte qu'on assiste actuellement à une tendance de réévaluation des processus d'évaluation et de décisions concernant le DN dans plusieurs juridictions. Ces réévaluations ont lieu dans les pays qui ont eu tendance au début de l'avènement de la MS/MS à élargir leur DN à un grand nombre d'EIM, mais également dans certains autres dont les décisions ont été plus conservatrices. Ces travaux ont d'ailleurs amené plusieurs juridictions (Australie, États-Unis, Royaume-Uni et plusieurs pays Européens) à demander, en 2014, l'accès au guide décisionnel élaboré par Blancquaert et collaborateurs en 2008 (Blancquaert I.; Communication personnelle; Janvier 2015) qui est décrit dans la section suivante puisqu'il constitue le cadre de notre analyse.

3 Cadres méthodologiques et conceptuels

Forte de l'expérience acquise au fil des ans dans la réalisation de mandats portant sur le DN et le dépistage de cancers, l'Unité a perfectionné ses méthodologies, son cadre d'analyses et ses outils pour évaluer les bénéfices et les risques liés aux programmes de DN et l'utilité d'ajouter d'autres maladies à ces programmes.

Ces méthodologies, cadres et outils se basent sur les méthodologies générales préconisées pour les évaluations des technologies de la santé et sur le cadre conceptuel et l'outil guidant les processus décisionnels pour le DN de maladies génétiques développés par Blancquaert et collab. dans le cadre de travaux réalisés à l'AETMIS(3-6). Ces travaux ont été entrepris devant la nécessité de plus en plus pressante à réévaluer les critères de Wilson et Jungner en raison des avancées scientifiques et technologiques dans le domaine de la génétique, notamment avec l'apport considérable de nouvelles technologies analytiques telle que la MS/MS. L'annexe 1 présente brièvement le guide décisionnel de Blancquaert et collab.

Les méthodologies, cadres et outils de l'Unité ont été appliqués dans nos travaux antérieurs(7, 10) et guident l'analyse critique des rapports sur le PQDNU(2) et sur l'élargissement du PQDNS(8) décrite dans ce document.

4 Rapport de l'AETMIS de 2009 sur la *pertinence* du PQDNU

4.1 Présentation du rapport et de ses recommandations

Le rapport de l'AETMIS publié en 2009 a évalué la *pertinence* du programme québécois de DN urinaire (PQDNU) en ciblant 18 des 25 EIM dépistées, pour lesquelles des cas ont été recensés dans le cadre du programme⁽²⁾. L'analyse de la *pertinence* du DN de ces maladies et des enjeux en lien avec leur dépistage s'est basée sur une revue non systématique de la littérature avec une démarche qui se rapproche surtout d'une revue de revues publiées. Par contre, une revue systématique de la littérature a été planifiée pour les volets qui se penchent sur l'efficacité du programme, la performance de la chromatographie en couche mince (CCM), la technique de dépistage appliquée, et les aspects de coût-efficacité. Cependant, les auteurs ont retracé peu ou pas de littérature sur ces thèmes, probablement parce que le PQDNU n'a pas vraiment d'équivalent dans d'autres juridictions⁶. Ainsi, ils ont décidé de réaliser une mise à jour de la littérature présentée dans le rapport de l'AETMIS de 2007 sur la performance et le rapport coût-efficacité de la MS/MS à dépister les EIM. Cette technique est en effet désignée comme la technique de choix pour le dépistage de plusieurs EIM et est déjà utilisée au Québec pour le DN sanguin de la PCU, de la TH1 et du MCADD. L'argumentaire à la base de l'analyse de *pertinence* du DN des diverses EIM s'est inspiré des critères du National Screening Committee (NSC) (version modifiée par Laflamme).

Aux termes de leur analyse, les auteurs ont considéré que neuf des 18 EIM⁷ sont graves et nécessitent un traitement urgent, qui est la plupart du temps diététique, mais inclut parfois une hémodialyse ou une transplantation hépatique et/ou rénale. La continuation de leur DN a donc été recommandée, mais en favorisant la voie sanguine en raison du plus haut taux de participation⁸ et du délai plus court pour la disponibilité des résultats (6^e *versus* ≥ 22^e jour de vie) avec le PQDNS qu'avec le PQDNU. Les auteurs ont considéré que la MS/MS a une performance élevée pour le DN de ces EIM et présente surtout un avantage indéniable pour dépister plus précocement deux de ces maladies (PA, MMA). Ils ont avisé toutefois de quelques inconvénients de cette technologie (choix de valeurs seuils peut augmenter les faux positifs). Ils soulignent aussi que le DN par MS/MS apparaît efficient lorsque plusieurs EIM sont dépistées à la fois sur un même échantillon sanguin et à un coût unitaire comparable à celui du DN urinaire par CCM. Le scénario le plus coût-efficace étant celui qui retient, en plus de la PCU, neuf autres maladies, parmi lesquelles on compte trois des neuf EIM graves (MMA, PA, et GA).

Par ailleurs, les auteurs ont recommandé l'arrêt du DN pour quatre EIM⁹ qui semblent être bénignes et ne nécessitent qu'un suivi. Enfin, la justification du DN n'était pas claire pour cinq autres EIM¹⁰. Les auteurs ont donc recommandé que la prise de décision soit retardée après la consultation d'experts, de professionnels cliniques et de personnes atteintes ainsi que leur famille. Les données colligées devront particulièrement servir à une réévaluation de la performance et de la viabilité du PDNU pour trois EIM de ce groupe qui sont des troubles du transport des métabolites qui affectent

⁶ Un programme similaire au PQDNU est implanté en Inde, mais pour des fins diagnostiques et non de dépistage.

⁷ La citrullinémie classique (Cit1), l'acidurie argininosuccinique (ASA), l'hyperarginémie (ARG), la citrullinémie de type II (Cit2), le syndrome du triple H (HHH), l'acidurie méthylmalonique (MMA), l'acidurie propionique (PA), l'acidurie glutarique de type I (GA1) et la 3-méthylcrotonylglycinurie de type I (3MCC).

⁸ Le taux de participation est de 99 % pour le PQDNS alors qu'il est de 90% pour le PQDNU.

⁹ Cystathioninurie, hypersarcosinémie, hyperhistidinémie et maladie de Hartnup.

¹⁰ La cystinurie, le syndrome de Fanconi-Bickel, l'aminoacidurie dicarboxylique, la déficience en prolidase et l'acidurie pyroglutamique.

les reins (cystinurie, syndrome de Fanconi-Bickel et aminoacidurie dicarboxylique) et qui ne sont dépistables que sur un échantillon urinaire.

Enfin, les auteurs ont recommandé la réalisation d'une étude rétrospective pour évaluer l'incidence des EIM au Québec et le développement, par le MSSS, d'un cadre de référence complet pour un éventuel programme de DN avec mise en place d'un registre informatisé, pour compiler les données diagnostiques, épidémiologiques et cliniques, nécessaires pour l'évaluation continue du programme.

4.2 Étapes et éléments de réflexion manquants dans le processus évaluatif

4.2.1 CHOIX ET INCIDENCE DES EIM

En cohérence avec les objectifs généraux du rapport d'évaluer la *pertinence* du PQDNU, la décision d'exclure sept des 25 EIM dépistées et pour lesquelles aucun cas n'a été recensé depuis le début du programme est discutable. D'une part, il est tout à fait justifiable de concentrer le choix sur les maladies incidentes au Québec. Cependant, comme reconnu par les auteurs, les estimations d'incidence, autant pour ces sept EIM exclues que pour les EIM considérées, se basent exclusivement sur les résultats du PQDNU. Or, des faux négatifs du PQDNU, qui correspondraient à des cas d'enfants diagnostiqués sur la base de symptômes, demeurent possibles et remettraient alors en question la performance du dépistage urinaire. Pour les EIM considérées dans l'analyse, les auteurs reconnaissent que les chiffres d'incidence présentés peuvent être sous-estimés, car ils ne tiennent pas compte des cas recensés autrement que par le DN (faux négatifs). Ils peuvent également être surestimés par la détection de formes plus bénignes d'EIM qui n'auraient pas été détectées autrement que par le DN. Ainsi, l'examen des données de centres hospitaliers et de la RAMQ est nécessaire pour préciser les estimations d'incidence de l'ensemble des 25 EIM dépistées dans le cadre du PQDNU et, plus particulièrement, pour s'assurer que l'évaluation de la *pertinence* du DN des sept EIM non considérées par le rapport de l'AETMIS de 2009 n'est pas indispensable au Québec. L'analyse de la pertinence clinique de dépister les 25 EIM du PQDNU devra alors être révisée à la lumière des nouvelles données d'incidence colligées.

4.2.2 GRAVITÉ ET TRAITEMENT DES EIM

L'analyse de la pertinence clinique de dépister les 18 EIM considérées n'est pas très rigoureuse sur plusieurs plans. En effet, peu ou pas de références sont fournies à l'appui des estimations de la proportion de sujets symptomatiques en fonction de l'âge. Certaines de ces estimations ainsi que l'évaluation du niveau de gravité des maladies se basent strictement sur un rapport publié par l'American College of Medical Genetics and Genomics en 2006 (ACMG) dont les limites ont été citées, en particulier le fait qu'il se soit basé exclusivement sur l'avis d'experts. De plus, comme reconnu par les auteurs, le niveau de preuve concernant l'efficacité des traitements est faible à partir de la littérature consultée¹¹ et les auteurs se sont basés essentiellement sur des revues de littérature publiées. Ainsi, un examen plus approfondi de la littérature non consultée serait nécessaire pour compléter l'analyse de la pertinence clinique réalisée.

Par ailleurs, les recommandations émises pour explorer de manière plus approfondie la pertinence clinique de dépister cinq autres maladies et, plus particulièrement, l'efficacité du DNU pour trois EIM qui ne peuvent pas être dépistées par le sang nous semblent toujours pertinentes. Ces aspects devraient être documentés à la lumière des données colligées par les consultations que l'AETMIS a

¹¹ Ce faible niveau de preuve est en lien avec : un faible nombre de patients traités selon des protocoles standards; un recul insuffisant concernant les traitements; et la disponibilité de données dérivant essentiellement d'observations et non d'études comparatives entre enfants traités précocement et d'autres traités après l'apparition de symptômes.

préconisées mais également par une évaluation plus approfondie de la littérature comme indiqué dans le paragraphe précédent. Cette évaluation ne devra pas perdre de vue deux éléments importants que l'AETMIS a documentés en 2009 et qui soulèvent des questions concernant le choix des EIM dépistées dans le cadre du PQDNU. D'abord, le choix de ces EIM a été guidé par les techniques d'analyse du programme élaborées en 1971 et non par une analyse de pertinence. Par ailleurs, plusieurs des EIM dépistées ne font pas partie de la liste de DN de plusieurs juridictions, y compris celles qui ont élargi leur programme à plusieurs maladies (Australie, États-Unis et autres provinces Canada).

4.2.3 ASPECTS DE PERFORMANCE ET DE COÛT-EFFICACITÉ

La mise au point sur la performance de la MS/MS à dépister les EIM, en particulier celles recommandées se base exclusivement sur les résultats du rapport de l'AETMIS publié en 2007 et non sur une mise à jour de la littérature portant sur la performance de cette technique (contrairement à ce qui est annoncé dans la section méthodologie). Cet aspect n'était pas visé par les objectifs initiaux du rapport qui voulait essentiellement se pencher sur la performance de la CCM. Il représente toutefois une lacune à combler puisque les auteurs ont recommandé le DN sanguin de neuf EIM par MS/MS. En effet, même si la performance de la technique est reconnue pour être élevée, le rapport de l'AETMIS de 2007 a bien spécifié plusieurs éléments susceptibles d'influencer cette performance (manque de données sur la performance pour le DN d'EIM individuelles, changement des protocoles analytiques, etc.). De plus, ce rapport de 2007 s'est essentiellement penché sur la performance de la technique pour le dépistage des trois maladies considérées dans le temps (PCU, TH1 et MCADD) et a bien souligné l'importance d'évaluer séparément la performance de la technique pour tout autre EIM considérées pour le DN. Ainsi, les données de la littérature concernant la performance de la MS/MS pour le DN des neuf EIM recommandées doivent être reconsidérées avant l'application de ces recommandations. Ce travail a été en partie réalisé par l'INESSS en 2013 qui a reconsidéré la *pertinence* du DN de ces neuf EIM. La qualité de cette évaluation est discutée ci-dessous.

En ce qui concerne les aspects de coût-efficacité de la MS/MS pour le DN des 9 EIM recommandées, la mise à jour à partir du rapport de 2007 n'est pas suffisante puisque celui-ci n'a considéré qu'une analyse du type « *cost-analysis* » (cette critique est commune au rapport de l'INESSS et est discutée dans plus de détails ci-dessous). Par ailleurs, il faudra également réévaluer la qualité de la seule étude recensée par la mise à jour de la littérature, car celle-ci n'est pas décrite dans le rapport de 2009¹². Dans tous les cas, faire la preuve de l'efficacité du dépistage des neuf EIM doit être un prérequis à la considération des aspects de coût-efficacité.

Une fois la pertinence clinique de considérer le DN des EIM dépistables uniquement sur un échantillon urinaire établie, il sera important de réévaluer la performance de la CCM comme technique de DN en comparaison avec d'autres alternatives disponibles s'il y a lieu, y compris la MS/MS. En effet, dans son rapport, l'AETMIS a noté que pour la technique de CCM élaborée par le laboratoire de Sherbrooke, il n'y a pas de données formelles de performance. Le rapport a soulevé quelques problèmes techniques (la lecture des résultats dépend de l'expertise du biochimiste; faible concentration d'urine; contamination des échantillons par fèces; détection d'anomalies transitoires) qu'il faudra reconsidérer dans une nouvelle analyse de l'équilibre entre les bénéfices et les risques du DN de ces EIM sur un échantillon urinaire, le cas échéant.

¹² Les auteurs présentent la grille adoptée pour l'évaluation de la qualité de cette étude, mais ils ne font que mentionner qu'elle est de grande qualité sans présenter des données étayant cet argument.

4.2.4 ANALYSE DES ENJEUX LIÉS AU DN ET ÉVALUATION DE L'ÉQUILIBRE ENTRE LES BÉNÉFICES ET LES RISQUES POUR LES INDIVIDUS, LES FAMILLES, LA POPULATION ET LA SOCIÉTÉ ET LES RECOMMANDATIONS FORMULÉES

Étant donné que le rapport de l'AETMIS de 2009 a uniquement recommandé l'implantation du DN pour neuf EIM qui ont été reconsidérées par l'INESSS en 2013, la discussion des éléments manquants au processus évaluatif sur le plan des enjeux et de l'équilibre entre les bénéfices et les risques est rapportée ci-dessous à la fin de l'analyse du rapport de l'INESSS.

5 Rapport de l'INESSS de 2013 sur l'élargissement du PQDNS

5.1 Présentation du rapport et de ses recommandations

Le rapport de l'INESSS de 2013 s'est penché sur la *pertinence* d'élargir le PQDNS à 21 EIM. Parmi les maladies dépistables par la MS/MS, l'analyse a porté sur les neuf EIM recommandées par le rapport de l'AETMIS de 2009 ainsi que sur 10 EIM dépistées en Ontario et dans d'autres juridictions nationales et internationales, mais pas par le PQDNS ou le PQDNU. De plus, le comité d'experts¹³ qui a accompagné l'INESSS dans son processus d'évaluation a recommandé, en accord avec le MSSS, d'examiner la *pertinence* de considérer deux autres EIM dont la méthode de dépistage privilégiée n'est pas la MS/MS. Il est à noter qu'une autre maladie dépistable par MS/MS, soit l'hyperplasie congénitale des surrénales, a été considérée puis écartée, car des spécialistes consultés ont préconisé de reporter l'évaluation de la *pertinence* de la dépister après la disponibilité de données nécessaires¹⁴ à l'interprétation de la performance du test de dépistage. Les EIM qui ont été retenues par l'INESSS en 2013 et par l'AETMIS en 2009 sont présentées dans le tableau de l'annexe 2 afin de faciliter la comparaison entre les deux listes de maladies considérées.

L'INESSS s'est basée sur une revue narrative de la littérature portant sur l'incidence, la gravité et le traitement des EIM et sur les enjeux éthiques, psychosociaux et organisationnels en lien avec leur DN. La démarche de cette revue correspond à celle d'une revue de revues, de guides de pratiques et de lignes directrices avec, pour les enjeux, la considération des rapports de l'AETMIS publiés en 2007 et en 2009 comme point de départ. Par ailleurs, une revue quasi systématique a été réalisée pour les volets portant sur la performance du test de dépistage et sur l'efficacité et les aspects économiques du programme de DN. Toutefois, pour les thèmes en lien avec la performance et le rapport coût-efficacité de la MS/MS, une mise à jour de la littérature publiée à partir de 2009 a été réalisée, car, encore une fois, les rapports de l'AETMIS de 2007 et de 2009 ont constitué le point de départ. Le comité d'experts de l'INESSS a examiné l'ensemble de ces données pour les valider et pour proposer les éléments complémentaires en lien avec le contexte québécois qui sont pertinents à considérer. Globalement, la plupart des aspects méthodologiques sont conformes, mais deux limites essentielles sont à souligner : le manque d'information sur la quantité de référence retracée et retenue pour les divers thèmes et l'absence d'évaluation systématique et formelle de la qualité des données.

Le processus d'évaluation de la *pertinence* a été fondé sur : 1) un cadre d'analyse préétabli qui prend en considération différents bénéfices et inconvénients du programme de DN, mais dont les sources n'ont pas été précisées; 2) 14 critères d'appréciation de la *pertinence* du dépistage définis par le NSC (version modifiée par Laflamme) dont le choix n'a pas été justifié, surtout si on considère la disponibilité du guide de Blancquaert et collab. qui découle essentiellement des travaux de l'AETMIS; et 3) une analyse de décision multicritères (ADM). Le cadre d'analyse et les critères dérivés du NSC ont guidé l'élaboration de questions d'évaluation pertinentes au problème de santé, au traitement des maladies, au test de dépistage et au programme de dépistage ainsi qu'aux enjeux économiques, éthiques, psychosociaux et organisationnels. Le processus d'ordonnancement des EIM a été basé sur la discussion de fiches synthèses développées pour chaque EIM pour résumer les données sur l'incidence, la gravité et le traitement des maladies ainsi que sur la performance du test de dépistage

¹³ Ce comité était constitué de 12 membres représentant les différentes disciplines concernées par le DN des EIM (génétique, médecine de famille, santé publique, conseil génétique, soins infirmiers, nutrition, biochimie médicale et médecine de laboratoire), le MSSS, les patients et les citoyens.

¹⁴ L'influence de la prématurité et du poids à la naissance sur l'interprétation des résultats du test de dépistage.

à les détecter. Le comité d'experts a d'abord procédé à la sélection de critères pertinents au DN, sur la base de délibérations et de la littérature (non précisée), et à établir un consensus pour leur pondération. Les critères (pondération) retenus sont en lien avec : l'incidence et la prévalence des EIM au Québec (8 %); la gravité de la maladie (15 %); la disponibilité du résultat du DN en temps opportun (19 %); l'efficacité d'un traitement précoce (17 %); les faux positifs du DN (10 %); les faux négatifs du DN (17 %); et l'impact sur le système de santé (13 %). Par la suite, sur la base des informations colligées pour chaque maladie, les membres du comité ont octroyé un score de 1 à 3 pour chacun de ces critères en considérant chaque maladie séparément. Plus le score était élevé, plus le critère représentait un effet favorable au DN. L'étape suivante était de combiner les scores obtenus pour chacun des critères afin d'octroyer pour chaque maladie un score global. À la fin de ce processus et face à la difficulté de considérer chacune des maladies séparément, l'approche ADM a comparé les avantages de dépister une EIM par rapport à l'ensemble présélectionné.

L'INESSS a constaté que très peu de données sur l'incidence réelle des 21 EIM au Québec sont disponibles. Des données québécoises¹⁵ sur le nombre de décès ($n = 0$ à 1 entre 2000 et 2009) ou d'hospitalisations ($n = 0$ à 5 entre 2007 et 2011) pour des EIM individuelles n'ont été trouvées que pour quatre maladies (HCY, GA1, MSUD et GALT). D'autres données sur le nombre de décès ($n = 2$ à 16 entre 2000 et 2009) ou d'hospitalisations ($n = 0$ à 20 entre 2007 et 2011) étaient disponibles pour des groupes d'EIM incluant 4 à 6 maladies. Par ailleurs, on a noté la disponibilité d'algorithmes d'investigations diagnostiques, en référant particulièrement à celui publié par l'ACMG, et la disponibilité de ces investigations au Québec, sauf en de « rares cas » où des tests de confirmation complexes doivent être réalisés en dehors de la province. En ce qui concerne les traitements, les auteurs ont souligné que, dans la majorité des cas, des traitements efficaces, se basant surtout sur des modalités diététiques, sont disponibles et leur instauration précoce permet d'éviter des séquelles graves sans toutefois éliminer toutes les complications possibles. Cependant, plusieurs bémols ont été mis de l'avant. D'abord, les données d'efficacité des traitements dérivent essentiellement d'études de cas ou de série de cas et les lignes directrices sur les traitements dérivent essentiellement de consensus d'experts et visent parfois un ensemble de maladies. De plus, un accès non optimal aux traitements pour les familles vulnérables peut compromettre leur efficacité réelle. Enfin, certains traitements diététiques ne sont pas disponibles dans le programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires.

En ce qui concerne la performance des tests de dépistage, l'INESSS a noté le manque de données de qualité pour estimer la sensibilité pour l'ensemble des 21 maladies ciblées. Les auteurs ont souligné que, même si le risque de résultats faux négatifs est faible et inférieur à celui de résultats faux positifs, il est tout de même présent et, pour certaines EIM (non précisées), inhérent à la nature de la maladie. Par ailleurs, la spécificité des tests pour les 21 EIM est supérieure à 99,6 %, avec une variabilité dans le nombre de faux positifs d'une maladie à une autre¹⁶. Hormis les vrais cas de faux positifs, les auteurs ont avisé que l'application de la MS/MS peut parfois entraîner la découverte de maladies non ciblées par le DN chez l'enfant et de cas maternels asymptomatiques, ce qui présente des implications éthiques et organisationnelles. Par ailleurs, pour sept EIM dépistables par la MS/MS, on rapporte la nécessité de pratiquer des tests de seconde intention pour réduire le nombre de cas de faux positifs. Une appréciation qualitative globale concernant le potentiel de ces tests à réduire le nombre de faux positifs, qui semble variable selon les maladies, est présentée, mais sans données quantitatives à l'appui. Parfois, les réflexions sur la spécificité et les faux positifs sont incohérentes. Par exemple, dans la discussion, les auteurs avancent d'une part que la spécificité de la MS/MS est très élevée et que « les marqueurs de chaque maladie ont une performance variable, mais acceptable

¹⁵ Données enregistrées dans les fichiers de décès ou d'hospitalisations (MED-ECHO) du Québec.

¹⁶ Le nombre de faux positifs pour 100 000 nouveau-nés est de : 0 à 82 avec la MS/MS; 14 à 16 (GALT) ou 0 à 338 (BIOT) avec les tests enzymatiques fluorimétriques.

en général ». Ils poursuivent toutefois avec l'argument suivant : « le plus grand inconvénient est le taux de faux positifs relatif aux maladies ciblées et le nombre de maladies non ciblées ou d'anomalies biochimiques bénignes, détectées en concomitance lors du dépistage, dont le nombre exact n'est pas connu ». Or, à moins de distinguer entre le protocole global et le test de première intention, une précision que les auteurs n'apportent pas, ces arguments se contredisent. Enfin, les auteurs ont noté que la proportion des résultats du DN non disponibles en temps opportun est variable entre les diverses maladies (0 à 50 %) et même entre les diverses formes d'une même maladie (proportion non précisée), mais qu'elle est non négligeable pour certaines maladies. Ils avisent que ces estimations dérivant d'études ayant porté sur la performance des tests de dépistage comportent des limites et ne sont pas toujours rapportés, particulièrement pour trois des maladies considérées. Les auteurs soulignent que le délai d'obtention des résultats peut être encore plus long pour les maladies qui nécessitent un test de seconde intention.

L'analyse de l'INESSS sur l'efficacité du dépistage des EIM considérées repose sur deux études comparatives non randomisées utilisant des cohortes témoins historiques ou géographiques et quatre études descriptives de programme de dépistage existant. Les auteurs ont cité plusieurs limites théoriques pour ces devis. Cependant, la description de la méthodologie de ces études et de leur qualité individuelle est peu ou pas développée. Les auteurs ont conclu que les résultats d'études comparatives témoignent globalement d'une tendance « positive forte » pour le DN tout en reconnaissant que la plupart ne sont pas statistiquement significatifs. Ils ont également conclu à un « effet bénéfique probable » du DN sur la base des résultats d'études descriptives, malgré les limites inhérentes à ce type de devis, en plus de quelques limites spécifiques soulignées pour chaque étude, particulièrement l'absence de suivi à long terme des enfants dépistés.

Le volet économique du rapport repose sur une revue systématique publiée en 2009, trois études primaires dont une sur le rapport coût-efficacité du programme de DN australien, une sur le rapport coût-efficacité du DN concomitant de la GALT par fluorométrie dans un programme de DN par MS/MS et une modélisation sur l'élargissement du programme de DN au Texas. De plus, les auteurs reviennent sur une modélisation réalisée en 2007 en Ontario sur l'efficacité de la MS/MS pour le DN de la PCU seule ou en association avec d'autres EIM. Ils mentionnent que les résultats et conclusions de ces références sont en faveur du rapport coût-efficacité du DN. Cependant, là encore, la description des études est extrêmement brève. Les auteurs reconnaissent toutefois¹⁷ que plusieurs études ont estimé les années de vie gagnées (AVG) et ne prennent pas en compte les années de vie ajustées pour la qualité (AVAQ) et que l'impact économique à long terme n'est pas connu. Enfin, tout en soulignant que les coûts de renonciation d'élargir le PQDNS sont difficiles à chiffrer, ils estiment qu'une bonne partie des ressources nécessaires sont déjà en place étant donné que neuf des 21 maladies considérées et recommandées font déjà partie du PQDNU. Les ressources nécessaires pour les 12 autres maladies ne sont pas discutées.

Pour les enjeux éthiques et psychosociaux, les informations présentées dérivent d'une revue narrative de la littérature, de la discussion avec les comités d'experts et d'un document sur le DN sanguin publié par le comité d'éthique de santé publique en 2012. Une discussion globale de ces enjeux révèle que, si quelques-uns de ces défis ne semblent pas très problématiques (préoccupation des parents en raison de faux positifs), plusieurs autres nécessitent une plus ample analyse (les coûts en lien avec les faux positifs, la divulgation des résultats secondaires non visés par le dépistage, l'information à transmettre aux parents et les aspects en lien avec le consentement parental). Enfin, d'autres enjeux pertinents (répercussion de l'information, stigmatisation, faux négatifs, disponibilité et le dépassement des capacités en matière de ressources humaines et matérielles pour les maladies dont la prévalence est très faible) sont peu ou pas discutés. Par ailleurs, les auteurs mentionnent

¹⁷ Dans la discussion.

certaines défis organisationnels pertinents y compris les aspects de gouvernance, de coordination et d'assurance qualité du programme de DN, la nécessité d'un processus global et intégré du programme de DN (procédure initiale de DN, suivi des résultats positifs, confirmation diagnostique et prise en charge initiale et à long terme) et l'impact du DN sur le système de santé. Cette discussion se base essentiellement sur l'avis du comité d'experts et, pour l'impact sur le système de santé, sur des estimations du nombre de cas et d'urgences métaboliques attendue réalisées par les auteurs qui ont émis des réserves quant à leur validité.

Pour l'ordonnement des maladies selon l'outil ADM, les auteurs rapportent une étendue entre 61 (± 11) et 82 (± 5 ou 7)¹⁸ pour les scores globaux octroyés à chaque maladie. Ils soulignent que les écarts types pour ces scores sont assez grands ce qui a entraîné un chevauchement dans les pointages est une variabilité dans la classification des maladies pour l'ordonnement. Ils expliquent que les facteurs à l'origine de ces problèmes incluent le nombre restreint d'experts, le fait que les maladies combinent des avantages et des inconvénients à être dépistées et la possibilité des données probantes disponibles dans plusieurs cas. Ils ont donc considéré que l'ordre final de classification des maladies selon ces scores globaux n'est qu'indicatif. Enfin, une concertation finale, prenant en considération cette classification des maladies et le fait que certains marqueurs permettent de détecter plusieurs maladies à la fois, a mené le comité d'experts à proposer trois vagues successives d'implantation des maladies dépistables par MS/MS¹⁹. Cette procédure a été préconisée pour prendre en considération des défis éthiques et organisationnels, y compris l'impact de cet élargissement sur le système de santé, et pour éviter de compromettre les critères de qualité du programme de DN sanguin. Le comité d'experts a toutefois souligné que cette implantation en trois vagues pose des défis sur le plan de la gestion des résultats puisqu'une maladie proposée pour la troisième vague pourrait être détectée au cours de la deuxième et ainsi de suite. De plus, la considération d'une maladie (MSUD) dans la troisième vague, bien que basée sur la procédure ADM, est remise en question, car elle est fréquente au Québec. Par ailleurs, on a préconisé l'implantation du dépistage des deux maladies non dépistables par MS/MS parallèlement aux trois vagues ou lors de la troisième vague étant donné les enjeux organisationnels additionnels en lien avec le dépistage par la fluorométrie. Ces enjeux ne sont toutefois pas clarifiés.

En dernier lieu, au terme d'une vérification qui a pris la forme d'un « check-list », l'INESSS a considéré que les critères du NSC sont partiellement remplis et que le respect de plusieurs d'entre eux passe par la mise en place de modalités pour la prise en considération des enjeux d'ordre éthique et organisationnel mis de l'avant. Cette évaluation a réitéré brièvement quelques une des limites discutées (e.g. paucité de données probantes), mais sans les prendre en considération dans les recommandations.

¹⁸ Le score de 82 a été obtenu pour deux maladies avec un écart type de 5 pour l'une et de 7 pour l'autre.

¹⁹ Première vague : HHH, HCY, ASA, GA-1, ARG, LCHADD-MTP et VLCADD; Deuxième vague : IVA, CIT-1, CIT-2, CUD, PA et MMA; Troisième vague : MCD, HMG, BKT, 3-MCC et MSUD.

5.2 Étapes et éléments de réflexion manquants dans le processus évaluatif²⁰

5.2.1 CHOIX ET INCIDENCE DES EIM

Mis à part les 9 EIM déjà considérées par le rapport de l'AETMIS de 2009, le choix des EIM n'est nullement justifié et semble surtout se baser sur l'effet d'entraînement. Notons particulièrement que, parmi les 10 EIM considérées, car elles sont dépistées en Ontario (IVA et HMG), deux font partie du groupe d'EIM dépistées par le PQDNU, mais n'ont pas été considérées par le rapport de l'AETMIS de 2009, car aucun cas n'a été recensé au Québec pour ces maladies. Pourtant, le rapport de l'AETMIS de 2007 a bien formulé une mise en garde à propos des analyses réalisées sur la base d'un effet d'entraînement. En effet, ce rapport avait insisté sur l'importance d'une analyse au cas par cas pour bien prendre en considération les divers enjeux et se pencher rigoureusement sur les diverses facettes du processus décisionnel. Par ailleurs, comme mentionné ci-dessus, plusieurs juridictions ont révisé a posteriori leur décision d'élargir le programme de DN et certaines sont actuellement en cours de réalisation de cet exercice. Cet aspect est d'ailleurs mentionné dans le rapport de l'INESSS²¹ pour l'Allemagne, l'Australie et le Taïwan, qui après une phase pilote, ont retiré certains marqueurs ou maladies. Toutefois, les auteurs de l'INESSS ne précisent pas de quels marqueurs et maladies il s'agit, une information qui aurait pu éclairer le processus évaluatif. Leur contre-argument concernant la fréquence plus élevée de certaines maladies au Québec en lien avec le bassin génétique de la population ne semble pas solide étant donné le manque de données sur l'incidence provinciale des EIM. Il est clair que la considération d'un nombre si important de maladies ne permet pas une analyse approfondie et rigoureuse. Ainsi, nous réitérons l'importance de réaliser une analyse au cas par cas pour l'ajout des EIM au PQDNU afin d'approfondir l'analyse réalisée par l'INESSS. L'exercice de priorisation des EIM pourrait toutefois utiliser comme point de départ des éléments déjà documentés par l'INESSS notamment les données sur l'incidence, la gravité et la disponibilité des traitements des maladies. Des compléments de documentation à partir des données probantes non considérées par l'INESSS ou plus récentes sont sans doute nécessaires.

5.2.2 GRAVITÉ, DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DES EIM

Les sections du rapport sur ces thèmes sont peu informatives et reposent essentiellement sur la consultation des fiches synthèses qui demeure laborieuse. La méthode adoptée pour valider et compléter les fiches synthèses, surtout pour les défis propres au contexte québécois, a une certaine valeur, mais ces fiches ne permettent pas toujours de distinguer les informations dérivées de données probantes ou des avis des experts. Or, ces deux types d'informations ne devraient pas avoir la même valeur dans le processus de prise de décision. Il manque donc un argumentaire transparent pour chaque maladie qui tient compte de sa nature et des métabolites qui en permettent le dépistage, de la qualité des évidences, des avis des experts, des données contextuelles et de l'expérience et des résultats de dépistage d'autres juridictions (e.g. l'Ontario). En particulier, l'intégration d'une discussion spécifique sur les maladies pour lesquelles il y a moins de consensus pour inclusion dans le programme de DN et les raisons du manque de consensus aurait été essentielle.

²⁰ L'analyse critique présentée dans les sections qui suivent s'inspire en partie de suggestions que nous avons émises lorsque l'INESSS nous a sollicités en tant que réviseurs externes de ce rapport. L'examen du processus d'analyse de pertinence pour l'élargissement du PQDNU, selon notre vision, est toutefois plus détaillé ici.

²¹ 1^{er} paragraphe de la discussion de ce rapport.

5.2.3 ASPECTS DE PERFORMANCE

La réalisation d'une mise à jour de la littérature à partir de 2009 pour la performance de la MS/MS ne nous paraît pas suffisante. En effet, comme mentionné plus haut, le rapport de l'AETMIS de 2007 s'est penché sur la performance de la MS/MS spécifiquement pour la PCU, la TH1 et le MCADD et pas pour les autres EIM considérées par l'INESSS en 2013. De plus, le rapport de l'AETMIS de 2009 s'est exclusivement basé sur une mise au point de ce qui a été présenté en 2007. Donc, le retour sur les études publiées sur la performance de la MS/MS pour les EIM considérées avant 2009 est nécessaire. Par ailleurs, cette section ne décrit pas de manière transparente la quantité et la qualité des données et ne permet donc pas de jauger de la qualité des évidences documentées. C'est également un chapitre qui repose beaucoup sur la consultation des fiches synthèses, or certains éléments (nombre d'enfants dépistés, valeurs seuils des métabolites mesurés, la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives des tests, la longueur de suivi des études, les taux de rappel, etc.) sont au cœur de l'analyse de performance et nécessitent une mise au point claire au premier plan. De plus, plusieurs informations sur les études ayant servi à cette section sont manquantes aussi bien dans le rapport que dans les annexes, y compris : le devis des études, les caractéristiques de la population à l'étude et les méthodes de recrutement, les conditions de prélèvements, de transport et d'analyse des échantillons sanguins, la nature des tests de confirmation diagnostique et les méthodes d'analyses et de présentation des résultats. L'analyse effectuée dans le cadre du rapport de l'AETMIS de 2007 a révélé que ces éléments sont pertinents et peuvent influencer les résultats de performance de la MS/MS. Certaines informations plus spécifiques et essentielles pour le processus évaluatif sont aussi manquantes. D'abord, on a omis de mentionner pour quelles maladies spécifiques des cas des faux négatifs sont inhérents à la nature des maladies. Par ailleurs, concernant les tests de seconde intention utilisés pour sept des 21 maladies ciblées, une évaluation plus formelle de la performance de ces tests devrait faire partie de l'évaluation de la performance du protocole de dépistage (faux positifs résiduels, mais aussi tests non concluants et résultats non ciblés). Enfin, l'analyse de la disponibilité des résultats en temps opportun ne tient compte que des cas qui étaient déjà symptomatiques avant la disponibilité des résultats du dépistage, mais pas de ceux symptomatiques au moment du diagnostic. Un scénario de calcul additionnel incluant ces derniers cas aurait été souhaitable. L'ensemble de ces éléments manquants devra donc être considéré pour compléter le processus évaluatif.

5.2.4 EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE

Les conclusions présentées concernant l'efficacité du dépistage nous semblent complètement détachées des limites du travail accompli et de celles en lien avec la littérature révisée. En effet, comme précisé plus haut, l'analyse de l'INESSS n'est pas transparente quant à la quantité et à la qualité de la littérature révisée. Pour ce volet, en particulier, la description de la méthodologie des études est très pauvre. Le peu d'aspects décrits semble plutôt indiquer une qualité très limitée, voire même médiocre (particulièrement pour l'étude de Waisbren *et al.* 2003), des données (devis comparatif non randomisé basé sur la sélection de témoins historiques ou géographiques; devis descriptif; faible taille des groupes à l'étude; absence de suivi à long terme; peu de résultats statistiquement significatifs). Ces limites s'ajoutent au fait qu'une analyse au cas par cas pour l'ajout des EIM au PQDNS n'a pas été réalisée. Ainsi, à notre avis, un réexamen de la littérature disponible sur l'efficacité du dépistage s'impose étant donné l'importance centrale de ce volet.

5.2.5 RAPPORT COÛT-EFFICACITÉ

La mise à jour de la littérature publiée sur ce thème depuis 2009 qui prend donc comme point de départ les travaux de l'AETMIS en 2007 et en 2009 nous paraît insuffisante. En effet, comme précisé ci-dessus, le rapport de 2007 de l'AETMIS a seulement réalisé une analyse du type *cost-analysis*. Or, cette analyse était dans ce cas suffisante pour des décisions concernant un transfert technologique pour la PCU et la TH1 dont le DN n'est plus à remettre en question. Elle l'était également pour l'ajout du MCADD au PQDNS, car la littérature révisée soutenait qu'à partir du moment où la MS/MS est appliquée pour le DN de la PCU et au moins une autre EIM le rapport coût-efficacité est avantageux. La question est tout autre pour l'élargissement du PQDNS à plusieurs EIM, et ce pour plusieurs raisons. Avant tout, l'efficacité du DN pour ces maladies n'a pas été démontrée et, comme cela est précisé plus haut, cette étape doit être un prérequis à toute analyse de coût-efficacité. Par ailleurs, même si l'efficacité était démontrée, une mise à jour de l'analyse du rapport coût-efficacité du rapport de l'AETMIS de 2009 est insuffisante puisqu'elle présente des bémols qui ont été déjà mis de l'avant ci-dessus. Enfin, pour les études considérées, il nous paraît essentiel de reprendre l'interprétation de leurs résultats et conclusions à la lumière d'une description transparente de leur démarche méthodologique et qualité. En particulier, pour les études se basant sur des hypothèses en raison du manque de données, il faudra clarifier si celles-ci sont réalistes²².

5.2.6 ANALYSE DES ENJEUX LIÉS AU DN

Tel que mentionné ci-dessus, l'évaluation de plusieurs enjeux éthiques et psychosociaux nécessite un complément d'analyse, qui doit probablement passer par la consultation de plusieurs parties prenantes. Une telle procédure est en effet préconisée dans la littérature et a fait ces preuves dans le cadre de notre travail sur les enjeux en lien avec le dépistage, le diagnostic et le traitement de la FK(10, 11). Cependant, contrairement à ce qui a été appliqué par l'INESSS, la discussion de l'ensemble de ces enjeux devra être transparente quant à l'origine des données en distinguant celles qui dérivent des données probantes et celles qui dérivent d'avis d'experts. La considération d'enjeux non mentionnés par l'INESSS, mais couverts par exemple dans le cadre des travaux précédents de l'AETMIS sera également nécessaire (e. g. répercussion de l'information, la stigmatisation, les connaissances des professionnels de la santé et les aspects d'accessibilités et d'équité).

Pour les enjeux organisationnels, le processus décisionnel doit prendre en considération que les projections réalisées par l'INESSS pour estimer l'impact de l'élargissement du DN sur le système de santé présentent des limites qui imposent la réalisation d'une analyse plus rigoureuse de cet impact. L'analyse devra prendre en considération certains facteurs mis de l'avant, mais non estimés de manière précise malgré leur éventuel impact, y compris la fréquence de recours à des tests de confirmation diagnostique non disponibles au Québec et le dépassement des capacités en termes de ressources humaines et matérielles qui risquent même d'être non disponibles pour les maladies dont la prévalence est très faible. Une telle analyse devra être planifiée préalablement et reprise périodiquement après une éventuelle implantation, du moins jusqu'à ce que certains paramètres pertinents (incidence des maladies, valeurs seuils des métabolites mesurés, taux de faux positifs, etc.) soient mieux connus. Enfin, les enjeux organisationnels en lien avec le DN de deux maladies par une nouvelle technique, soit la fluorométrie, méritent d'être précisés.

²² Cette clarification est particulièrement pertinente pour la revue systématique de Norman *et al.* 2009b qui se base sur des hypothèses pour les estimations sur la progression de la maladie, les soins requis et l'espérance de vie.

5.2.7 ORDONNANCEMENT DES MALADIES

Le choix de l'ADM, sur laquelle s'est basé le processus d'ordonnement des maladies, est discutable. D'un côté, il s'agit d'un outil largement utilisé actuellement et les alternatives sont rares, voire même inexistantes. D'un autre côté, cet outil considère un nombre restreint de critères et ne permet pas une analyse nuancée des divers critères pour chaque maladie, prise séparément. De plus, la décision de restreindre encore plus les critères de cet outil à ceux classiquement considérés pour évaluer les bénéfices du DN pour l'enfant ne permet pas une évaluation exhaustive de l'équilibre entre les bénéfices et les risques sur le plan sociétal. De notre point de vue, une telle évaluation est primordiale pour jauger de manière complète, transparente et équitable cet équilibre et devrait être réalisée avant de formuler une recommandation. Les résultats de cette évaluation devraient alors être utilisés pour bâtir un argumentaire qui nuance pour chaque maladie l'importance relative des lacunes dans les connaissances pour les divers critères de dépistage utilisés et si celles-ci sont contrebalancées par un avantage substantiel à d'autres égards. Un tel argumentaire serait sans doute plus informatif et transparent pour le processus décisionnel que l'utilisation d'une pondération fixe pour un nombre restreint de critères considérés qui, en fin de compte, n'a pas été discriminante (écarts types larges autour des pointages qui se chevauchent). La formulation de recommandations pour l'élargissement du PQDNS est d'ailleurs surprenante malgré la reconnaissance de ce manque de discrimination. D'ailleurs, le regroupement des maladies selon les 3 vagues d'implantation proposées, hormis le fait qu'il est susceptible de présenter les défis soulignés par les auteurs (détection d'une EIM recommandée pour la 3^e vague lors du DN d'une EIM recommandée pour la 1^{re} vague), n'est pas tout à fait cohérent avec le rang assigné dans l'ADM (tableau 9 du rapport de l'INESSS) ni avec l'appréciation des experts (notée à la fin des fiches synthèses). En particulier, la justification de considérer certaines maladies (BKT, HMG, CIT-1/2 et, surtout, 3-MCC) n'est pas compréhensible même à la base de l'ADM. Par exemple, pour la 3-MCC, la fiche synthèse indique clairement que l'utilité du traitement est controversée et que l'Ontario étudie actuellement la possibilité d'éliminer le dosage du C5OH (détectant surtout cette maladie, mais également la BKT et le HMG) en raison du nombre élevé de faux positifs. Enfin, l'ADM et l'ensemble des données présentées pour expliquer la recommandation du DN des deux maladies dépistées par fluorométrie (BIOT et GALT) sont insuffisants, d'autant plus qu'on rapporte que le DN de ces deux maladies a déjà été introduit au Québec et arrêté pour des raisons semblant très pertinentes (faible incidence, inefficacité du traitement précoce, symptômes précoces). Il faudra donc clarifier les données soutenant la recommandation du DN de ces maladies et en quoi ces données vont à l'encontre des décisions précédentes de suspendre leur DN.

Enfin, l'argumentaire nuancé pour chaque maladie devrait également pallier aux limites d'application des critères du NSC comme un « check list » qui, en fin de compte, a amené à des conclusions et des recommandations qui vont au-delà de la qualité des données présentées et de l'analyse critique de ces données qui a été réalisée (particulièrement en ce qui a trait à la validité du test et du programme de DN, y compris son efficacité, son rapport coût-efficacité et la supériorité de ses avantages par rapport à ses inconvénients).

5.2.8 ÉVALUATION DE L'ÉQUILIBRE ENTRE LES BÉNÉFICES ET LES RISQUES POUR LES INDIVIDUS, LES FAMILLES, LA POPULATION ET LA SOCIÉTÉ ET LES RECOMMANDATIONS FORMULÉES

À la lumière de l'ensemble des bémols présentés ci-dessus, il nous semble que l'analyse de pertinence réalisée par l'INESSS pour l'élargissement du PQDNS à 21 EIM se base essentiellement sur l'évaluation des bénéfices pour les individus. Une analyse plus approfondie et rigoureuse de l'équilibre entre les bénéfices et les risques pour les individus, les familles, la population et la société nous semble donc nécessaire. Les recommandations pour élargir le DN aux 21 EIM, même de manière progressive, semblent avoir été plus guidées par l'avis des experts que par les données

probantes et leur qualité. Pourtant, l'INESSS reconnaît la disponibilité future de données très pertinentes pour le processus évaluatif et susceptibles de pallier au moins partiellement au manque de données de qualité et à certains enjeux, y compris : un logiciel qui permet d'obtenir un profil biochimique pour chaque maladie spécifique ce qui évitera l'analyse par analyte qui amène à des résultats non ciblés par le DN (implantation prévue au Québec en 2015); des publications sur les résultats d'évaluation de programme de DN élargi à plusieurs EIM implantés dans plusieurs juridictions; et des études économiques de meilleure qualité grâce à la publication récente de lignes directrices sur les évaluations économiques en lien avec le DN.

Par ailleurs, la proposition de l'INESSS d'évaluer a posteriori l'équilibre entre les bénéfices et les risques de la décision d'élargir le PQDNS à plusieurs EIM se base sur un paradigme différent de celui qui est généralement appliqué et recommandé. Si on décide d'aller de l'avant avec ce changement de paradigme, on ne saurait faire l'économie d'instaurer un monitoring et un suivi clinique à long terme. Un tel monitoring est de toute façon souhaitable pour que le programme de dépistage puisse être révisé en fonction des résultats obtenus. Toutefois, la mise en œuvre d'une cueillette de données à cet effet a souvent été négligée. Répéter une telle erreur aurait de graves répercussions avec un changement de paradigme qui réduit la qualité des preuves exigées a priori. Une mise en garde sérieuse s'impose également en ce qui concerne tous les risques encourus lors de l'application d'une telle procédure, y compris les difficultés et les conséquences d'un retrait à postériori de certaines EIM, et l'effet d'entraînement pour d'autres maladies qui pourrait exercer des pressions indues sur le système de santé. Alternativement, il faudra suivre les recommandations du premier travail de l'AETMIS en 2007, soit une analyse rigoureuse au cas par cas des EIM à considérer dans le cadre de l'élargissement du PQDNS selon un ordre de priorisation qui tient compte de la disponibilité des données pertinentes et des éléments du contexte.

6 Références

1. Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Spectrométrie de masse en tandem et dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme : rapport technique. Rédigé par Héra Makni, Carole St-Hilaire, Laura Robb, Kathy Larouche et Ingeborg Blancquaert. Montréal, Qc : AETMIS; 2007.
2. Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). La pertinence du dépistage néonatal urinaire des erreurs innées du métabolisme réalisé au Québec. Rapport préparé par Jolianne Renaud et Pierre Dagenais. ETMIS 2009;5(1): 1-103.
3. 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.
4. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Dery V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ* 2008 Apr;86(4):317-9.
5. Andermann A, Blancquaert I, Dery V. Genetic screening: a conceptual framework for programmes and policy-making. *J Health Serv Res Policy* 2010 Apr;15(2):90-7.
6. Blancquaert I, Beauchamp A, Andermann A. Decision support guide for population-based genetic screening. 2008. Disponible via le site : <http://cangenetest.org/en/publications.html>.
7. Blancquaert I. Avis scientifique sur le dépistage néonatal de l'anémie falciforme : état des connaissances et enjeux pour le Québec. Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). 2010.
8. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Pertinence d'élargir le programme de dépistage néonatal sanguin au Québec. Rapport rédigé par Brigitte Côté et Cathy Gosselin ETMIS 2013; 9(7): 1-51.
9. Laflamme N, Fortier M, Lindsay C, Turgeon J. Rapport d'évaluation du programme québécois de dépistage sanguin des maladies génétiques chez le nouveau-né. Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). 2005.
10. Makni H, Blancquaert I, Laberge AM. Enjeux liés au diagnostic et à la prise en charge initiale des enfants atteints de la fibrose kystique au Québec - Forum délibératif sur la fibrose kystique : Synthèse des connaissances. Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). 2013;316.
11. Makni H, Blancquaert I. Enjeux liés au diagnostic et à la prise en charge initiale des enfants atteints de la fibrose kystique au Québec - Forum délibératif sur la fibrose kystique : Résumé des dialogues. Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). 2013;112.

Annexe 1

**Description du guide décisionnel développé
par Blancquaert et collab. (2008)**

Description du guide décisionnel développé par Blancquaert et collab. (2008)

Le but de l'outil développé par Blancquaert et collab. (2008) est de guider les décisions relatives aux programmes populationnels de dépistage génétique à travers une approche transparente, structurée, multidimensionnelle et interdisciplinaire considérant plusieurs types d'évidences (probantes, contextuelles, avis, jugements, valeurs sociétales, etc.) pour évaluer l'équilibre entre les bénéfices et les risques sur les plans individuel, familial, populationnel et sociétal. Afin de rendre explicite les groupes qui pourraient bénéficier du dépistage et ceux qui sont plus exposés au risque, l'outil vise une clarté concernant : la définition des bénéfices et des risques considérés, leur magnitude ou sévérité, la probabilité de leur occurrence, les méthodes pour les mesurer et les visions des parties impliquées en ce qui les concerne. L'outil vise également une transparence concernant le raisonnement sous-jacent au processus décisionnel tant sur le plan du type d'évidences examinées que sur celui des tensions qui peuvent survenir entre les différentes considérations et parties. Une telle transparence est prônée pour faciliter : la réévaluation des décisions à la lumière de nouvelles connaissances ou circonstances; la compréhension partagée des étapes et des éléments qui ont alimenté le processus décisionnel; et les interactions productives entre toutes les parties impliquées, y compris les preneurs de décision.

La méthodologie pour le développement de cet outil a nécessité la réalisation de plusieurs revues de littérature et des consultations avec des experts et des preneurs de décision. Dans un premier temps, un cadre conceptuel pour la prise de décision en lien avec le dépistage génétique a été développé. Par la suite, une liste préliminaire de critères a été synthétisée à partir de l'ensemble de critères proposés lors des 40 dernières années par des institutions publiques et académiques, des associations professionnelles et des groupes de patients. Ainsi, en plus des critères classiques de Wilson and Jungner (1968) en lien avec la maladie, le test et les interventions, les auteurs ont considéré des critères plus récents en lien avec l'efficacité, l'implantation et la gestion des programmes pour assurer la possibilité de réaliser les bénéfices anticipés du dépistage tout en minimisant ses risques. En dernier lieu, des discussions de groupes avec des généticiens, des spécialistes en santé publique, des éthiciens et des associations de patients ont permis de dériver à partir de la liste préliminaire des critères une première version du guide décisionnel qui a par la suite été révisée et raffinée lors d'une seconde ronde de consultations avec des experts internationaux.

La structure de l'outil se base sur huit principes fondamentaux, qui doivent guider le processus décisionnel et le programme de dépistage, et s'enclave autour de trois nœuds décisionnels à analyser selon un ensemble de critères et de types d'évidences qui permettent de vérifier si les principes fondamentaux sont respectés. Les auteures expliquent que, pour assurer un équilibre entre les diverses perspectives dans le cadre du processus décisionnel, ces nœuds sont imbriqués l'un dans l'autre comme une série de poupées Russes de manière à ce que l'évidence considérée pour le premier nœud soit nécessairement intégrée à l'analyse du second et ainsi de suite. Le premier nœud décisionnel (6 critères en lien avec la nature de la maladie et sa détection en temps opportun, le test de dépistage et les interventions de traitement et de prise en charge) évalue si le programme a des bénéfices nets pour les individus et les familles en documentant l'efficacité et la sécurité de la stratégie de dépistage. Le second nœud (12 critères en lien avec les besoins et les valeurs de la population et les caractéristiques du programme) documente si le programme de dépistage est efficace, efficient, faisable et pertinent et acceptable pour la population cible dans le contexte d'implantation. Enfin, le troisième nœud (2 critères en lien avec les aspects de gouvernance et d'allocation de ressources) évalue si un projet pilote ou un programme de dépistage devrait être introduit dans le contexte spécifique considéré en tenant compte des priorités et des contraintes sociétales.

Plusieurs recommandations ont été formulées en ce qui a trait à l'utilisation de l'outil. D'abord, l'analyse des critères de chacun des nœuds doit être réalisée simultanément sur la base de la série d'évidences proposées dans l'outil afin de juger si chaque critère est respecté. Par ailleurs, la recommandation finale doit se prononcer sur l'équilibre entre les bénéfices et les risques du programme de dépistage sur la base d'un argumentaire qui prendra en considération chaque niveau d'analyse des trois nœuds en spécifiant l'évidence disponible et sa qualité, les lacunes persistantes dans les connaissances et les compromis qui se sont imposés, le cas échéant, en raison de ces lacunes ou de situations conflictuelles. De plus, les auteures insistent sur l'importance d'une analyse détaillée et rigoureuse au cas par cas des trois nœuds décisionnels dans les différentes étapes du cycle de vie d'un programme de dépistage, incluant l'étape initiale d'un éventuel projet pilote, l'étape d'implantation d'un programme à large échelle et l'étape d'évaluation du programme visant à décider de modifications éventuelles et de la continuation ou de la discontinuation du programme. Ils reconnaissent toutefois que les exigences quant à la qualité de l'évidence nécessaire pour appuyer les décisions peuvent varier selon ces étapes (e.g. moindre pour l'implantation d'un projet pilote que pour un programme à large échelle). Par ailleurs, les auteures expliquent que l'utilisation de l'outil n'est nullement planifiée comme un « check list », mais se veut un cadre qui guide l'argumentaire à bâtir dans l'évaluation de la balance entre les bénéfices et les risques d'un programme de dépistage. Elles jugent alors son exhaustivité et son apparente complexité comme représentatives des différentes facettes qui doivent être considérées et des multiples enjeux qui doivent être soupesés dans le cadre d'un processus décisionnel qui se veut transparent, juste et équitable. Elles argumentent toutefois que la complexité d'utiliser ce guide peut être allégée par la clarification, pour chaque étape du processus des parties et des structures organisationnelles qui doivent être impliquées, du partage des responsabilités entre les différents acteurs clés, des types d'expertises nécessaires et des méthodes à appliquer (Blancquaert I; Communication personnelle; Janvier 2015). Les auteures soulignent que ces aspects n'ont pas encore été documentés et varient probablement selon les contextes politiques et organisationnels de chaque juridiction. Enfin, elles mentionnent que, malgré le fait que cet outil a été développé d'abord pour les prises de décision concernant le dépistage génétique, un certain nombre d'experts consultés a suggéré qu'il serait applicable pour d'autres types de dépistage. Ils préconisent toutefois une validation de l'outil dans chaque champ d'application.

Annexe 2

**Liste des EIM considérées dans les analyses
de l'AETMIS en 2009 et de l'INESSS en 2013**

Liste des EIM considérées dans les analyses de l'AETMIS en 2009 et de l'INESSS en 2013

AETMIS, 2009	INESSS, 2013
Troubles du métabolisme du cycle de l'urée et de l'ornithine	
<ul style="list-style-type: none"> • citrullinémie classique [CIT-1] • citrullinémie de type 2 [CIT-2] • acidurie argininosuccinique[ASA] • hyperargininémie [ARG] • syndrome triple H [HHH] 	<i>Idem</i>
Aciduries organiques liées au métabolisme des acides aminés à chaîne ramifiée	
<ul style="list-style-type: none"> • acidémie méthylmalonique [MMA-MUT et CBL] • acidémie propionique [PA] • 3-méthylcrotonyl glycinurie [3-MCC] • acidémie glutarique type 1 [GA-1] 	<i>Idem</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • l'acidémie isovalérique [IVA] • l'acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique [HMG] • le déficit en bêta-cétothiolase [BKT] • le déficit en holocarboxylase synthétase [MCD]
Troubles du métabolisme des acides aminés ou amino-acidémies	
	<ul style="list-style-type: none"> • l'homocystinurie classique [HCY] • la leucinose [MSUD]
Troubles de l'oxydation des acides gras	
	<ul style="list-style-type: none"> • le défaut de captation de la carnitine cellulaire [CUD] • le déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue [VLCADD] • le déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue [LCHADD] • le déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale [MTP]
Anomalies liées au transport des acides aminés et des glucides	
<ul style="list-style-type: none"> • La maladie de Hartnup • L'acidoacidurie dicarboxylique • La cystinurie • Le syndrome de Fanconi-Bickel 	
Anomalies liées au métabolisme du glutathion et des dipeptides imidazoles	
<ul style="list-style-type: none"> • La déficience en prolidase • L'acidurie pyroglutamique 	
Autres anomalies	
<ul style="list-style-type: none"> • La cystathioninurie • L'hypersarcosinémie • L'hyperhistidinémie 	
Maladies non dépistables par MS/MS	
	<ul style="list-style-type: none"> • le déficit en biotinidase (BIOT) • la galactosémie (GALT)

www.inspq.qc.ca