

Dosages immunologiques du tacrolimus et de la cyclosporine

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

Direction de l'évaluation des médicaments et
des technologies à des fins de remboursement



Dosages immunologiques du tacrolimus et de la cyclosporine

Rédaction

Annie Dubé
Kossay Zaoui
Simon Bélanger

Collaboration

Katherine Mousseau

Coordination scientifique

Éric Potvin

Direction

Mélanie Caron
Mélanie Martin



Le présent produit de connaissance a été présenté au Comité délibératif permanent - Remboursement et accès de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

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

Membres de l'équipe de projet

Auteure et auteurs principaux

Annie Dubé, Ph. D.
Kossay Zaoui, Ph. D.
Simon Bélanger, M. Sc., M.B.A

Collaboratrice interne

Katherine Mousseau, B. Pharm, M. Sc.

Coordonnateur scientifique

Éric Potvin, Ph. D.

Directrice adjointe – volet innovation technologique et biologie médicale et génomique

Mélanie Martin, Ph. D.

Directrice

Mélanie Caron, Pharm. D., ICD. D

Repérage de l'information scientifique

Karine Bélanger, M.S.I.

Soutien documentaire

Bin Chen, techn. docum.

Soutien administratif

Lourdes Michaella Gazemar

Équipe de l'édition

Jean Talbot
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de
Littera Plus, révision linguistique
Josée De Angelis, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2026
ISBN 978-2-555-03150-0 (PDF)

Tous droits réservés
© Gouvernement du Québec, 2026

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie, à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images, figures ou citations peuvent être associées à des droits d'auteur spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Tout autre usage de cette publication, y compris sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à droitdauteur@inesss.qc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (2026). Dosages immunologiques du tacrolimus et de la cyclosporine. Québec, Qc : INESSS. 24 p.

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

Consultations ad hoc

Pour ce rapport, les personnes consultées sont :

D^{re} Catherine Girardin, médecin néphrologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

D^r Amichai Grunbaum, médecin biochimiste, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

D^r Pierre-Olivier Héту, biochimiste clinique, CHUM, président de l'Association des biochimistes cliniques du Québec

D^r Philippe Mills, biochimiste clinique, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

D^r Karim Mourabit Amari, médecin biochimiste, Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec – Université Laval

Lecture externe

D^{re} Marie-Hélène Levesque, biochimiste clinique, Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) du Bas-Saint-Laurent, présidente de la Société québécoise de biologie clinique

Autre contribution

L'Institut tient aussi à remercier la personne suivante qui a contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés :

M^{me} Élisabeth Gélinas-Lemay, professionnelle scientifique pharmacienne, INESSS et pharmacienne, CHUM

Comité délibératif permanent - Remboursement et accès

Absente

D^{re} Sylviane Forget, gastroentérologue pédiatre – Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

Président par intérim

M. Luc Poirier, pharmacien d'établissement de santé

Vice-présidente par intérim

D^{re} Geneviève Soucy, microbiologiste médicale et infectiologue, médecin-conseil CNEST

Membres

D^{re} Danuta Balicki, hémato-oncologue

D^r David Bloom, psychiatre, Institut universitaire en santé mentale Douglas, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, professeur adjoint, Faculté de médecine, Université McGill

D^r Alexis Charest-Marcotte, hémato-oncologue, Hôpital Pierre-Le Gardeur, CISSS de Lanaudière

M. Nicolas Dugré, pharmacien en établissement, professeur agrégé de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

M^{me} France Dumont, directrice générale et secrétaire de l'Ordre des technologues en imagerie médicale, en radio-oncologie et en électrophysiologie médicale du Québec

D^{re} Lia Gentil, médecin de famille et médecin-conseil en santé publique au CRSSS de la Baie-James

D^{re} Emily Gibson McDonald, interniste, professeure adjointe au Département de médecine, Centre universitaire de santé McGill – Université McGill

M^{me} Geneviève Giroux, pharmacienne en établissement de santé et pharmacienne communautaire

M^{me} Béatrice Godard, professeure titulaire, Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal

D^r Alex Halme, interniste et gériatre, CISSS de la Gaspésie, Hôpital de Sainte-Anne-des-Monts

M^{me} Maude Laberge, professeure agrégée, Faculté de médecine, Université Laval

D^r Christian Lavallée, médecin spécialiste en maladies infectieuses et microbiologie médicale, grappe OPTILAB Montréal – CHUM

M. Éric Lepage, pharmacien

M. Yannick Mélançon Laître, infirmier praticien spécialisé en soins de première ligne, CISSS de Lanaudière, GMF Berthier - Saint-Jacques

M^{me} Miruna Minea-Burga, économiste

M^{me} Pauline Morin, responsable de l'évaluation éthique continue, Bureau de la conduite responsable en recherche, Université de Montréal

M. Claude Pérusse, physicien, conseiller à la Direction des services techniques, CISSS de la Montérégie-Centre

D^r Daniel Rizzo, médecin de famille, MédiClinique de la Capitale, Urgence du CHU de Québec – Université Laval, professeur agrégé de médecine, Faculté de médecine, Université Laval

M^{me} Mireille Schnitzer, biostatisticienne, professeure titulaire, Faculté de pharmacie et École de santé publique, Université de Montréal

D^{re} Sara Victoria Soldera, oncologue médicale, Centre du cancer des Cèdres, Centre Universitaire de santé McGill, professeure adjointe, Université McGill

Membres citoyens

M^{me} Mélanie Gagnon

M. Eddy Szczerbinski

Déclaration d'intérêts

Le D^r Pierre-Olivier Héту est premier auteur d'une étude citée dans cet avis. Les autres personnes consultées ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêts ou de rôles en lien avec la présente évaluation.

M^{me} Katherine Mousseau est pharmacienne occasionnelle au Centre universitaire de santé McGill. Elle travaille présentement comme professionnelle scientifique pharmacienne à l'INESSS.

M^{me} Élisabeth Gélinas-Lemay est présidente du Groupe spécialisé en transplantation d'organes solides de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec.

Les auteurs de ce rapport déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts ou de rôles. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ces travaux.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Les conclusions et les recommandations ne reflètent pas forcément les opinions de la lectrice externe ou des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	V
SIGLES ET ACRONYMES	IX
INTRODUCTION.....	1
1 DIMENSION POPULATIONNELLE.....	3
1.1 Description sommaire des conditions cliniques	3
1.2 Situation actuelle	3
1.3 Besoin de santé.....	3
1.4 Constats et incertitudes	4
2 DIMENSION CLINIQUE.....	5
2.1 Corrélation entre les méthodes	5
2.1.1 Comparaison des méthodes immunologiques avec la méthode de référence pour le dosage du tacrolimus et de la cyclosporine	5
2.1.2 Comparaison des méthodes immunologiques CMIA avec ECLIA pour le dosage du tacrolimus.....	7
2.1.3 Influence des métabolites sur la concentration mesurée de tacrolimus selon la dose administrée.....	8
2.2 Utilité clinique des dosages immunologiques	9
2.3 Constats et incertitudes	10
3 DIMENSION SOCIOCULTURELLE	11
3.1 Recommandations des organisations d'intérêt à l'égard de l'utilisation des tests immunologiques pour le dosage du tacrolimus et de la cyclosporine chez les personnes greffées	11
3.2 Constats et incertitudes	12
4 DIMENSION ORGANISATIONNELLE	13
4.1 Trajectoire des échantillons et organisation des services	13
4.2 Capacité du système : ressources techniques et humaines.....	13
4.2.1 Volumes d'analyse	13
4.2.2 Équipements et processus analytiques	14
4.2.3 Ressources humaines	14
4.2.4 Prescripteurs	14
4.2.5 Rapport de laboratoire	14
4.2.6 Système d'information de laboratoire provincial (SIL-P)	15
4.3 Constats et incertitudes	15
5 DIMENSION ÉCONOMIQUE.....	16
5.1 Efficience.....	16
5.2 Analyse d'impact budgétaire	18
5.2.1 Scénario de base.....	19

5.2.2 Scénario secondaire	19
5.3 Constats et incertitudes	21
RÉFÉRENCES.....	23

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Description de la demande	1
Tableau 2	Synthèse des résultats des études comparatives : CMIA et ECLIA comparés à la LC-MS/MS pour le dosage du tacrolimus.....	6
Tableau 3	Synthèse des résultats des études comparatives : CMIA comparé à ECLIA pour le dosage du tacrolimus	7
Tableau 4	Synthèse des résultats de l'influence des métabolites sur la concentration mesurée selon la dose de tacrolimus administrée	9
Tableau 5	Analyse de coûts comparant le dosage du tacrolimus et de la cyclosporine par tests immunologiques à celui par LC-MS/MS	17
Tableau 6	Résultats du scénario de base (perspective de la grappe de l'Outaouais) de l'analyse d'impact budgétaire de l'introduction au Répertoire des tests immunologiques pour le dosage du tacrolimus et de la cyclosporine.....	18

RÉSUMÉ

Introduction

Une demande d'introduction de deux nouvelles analyses au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé *Répertoire*) a été déposée par la grappe de l'Outaouais au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Le MSSS a confié à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) le mandat d'évaluer la pertinence d'utiliser des méthodes immunologiques pour doser le tacrolimus et la cyclosporine.

Le *Répertoire* comprend déjà les dosages faits par la méthode de référence, la chromatographie liquide couplée à la spectroscopie de masse en tandem (LC-MS/MS). À noter que la pertinence de procéder au dosage de ces médicaments n'est pas évaluée dans ces travaux.

Dimension populationnelle

- Le tacrolimus et la cyclosporine sont des médicaments couramment administrés aux personnes greffées qui nécessitent une immunosuppression pour éviter le rejet du greffon.
- Ces médicaments ont un intervalle thérapeutique étroit et une variabilité pharmacocinétique tributaire de facteurs génétiques et physiologiques. Des dosages sanguins réguliers sont requis pour suivre l'efficacité et l'innocuité, et pour ajuster la posologie de ces médicaments.
- Le suivi des personnes greffées est généralement fait en ambulatoire; celles qui demeurent loin des centres de greffe peuvent être suivies dans leur région.
- Les dosages de ces médicaments sont actuellement réalisés, pour la plupart, par la méthode LC-MS/MS, laquelle n'est disponible que dans les centres de greffe. Le temps de réponse aux demandes qui proviennent des régions peut parfois prendre jusqu'à sept jours. Or, un résultat en moins de 24 heures est requis pour assurer la prise en charge optimale dans les cas de suspicion de rejet du greffon, d'apparition d'effets indésirables ou d'interaction médicamenteuse.

Dimension clinique

- Les concentrations de tacrolimus et de cyclosporine mesurées avec les méthodes immunologiques CMIA et ECLIA présentent une bonne corrélation avec celles mesurées par la méthode de référence LC-MS/MS. Les concentrations obtenues avec les méthodes immunologiques CMIA et ECLIA corrélaient bien lorsque comparées entre elles.
- Les méthodes immunologiques ont tendance à surestimer les concentrations de tacrolimus et de cyclosporine en comparaison avec la LC-MS/MS. Cette

surestimation est particulièrement marquée lorsque des doses élevées de tacrolimus sont administrées aux personnes greffées. Une telle surestimation peut masquer la nécessité d'ajustements posologiques, compromettant ainsi l'optimisation de la thérapie immunosuppressive.

- Selon les données d'une seule étude, le biais de mesure de l'ECLIA pour la cyclosporine, en comparaison avec la LC-MS/MS, demeure faible et n'influerait pas sur la classification des patients dans l'intervalle thérapeutique visé.
- Si le biais est connu et que les intervalles thérapeutiques sont ajustés pour en tenir compte, les deux méthodes immunologiques permettent de classer correctement les échantillons (sous-thérapeutique, thérapeutique ou suprathérapeutique).
- Aucune étude évaluant spécifiquement l'impact clinique des dosages immunologiques n'a été repérée.
- Certains cliniciens soulignent l'utilité clinique des tests immunologiques, particulièrement dans les situations aiguës.
- Certains cliniciens ont exprimé des préoccupations concernant de possibles divergences entre les concentrations mesurées par diverses méthodes; ils jugent qu'il serait donc préférable d'effectuer les dosages avec la même méthode au cours du suivi d'une personne greffée.

Dimension socioculturelle

- Selon les lignes directrices de l'IATDMCT, la LC-MS/MS constitue la méthode de référence pour le dosage du tacrolimus et de la cyclosporine. Les tests immunologiques sont considérés comme une option alternative fiable pour le dosage de ces médicaments.
- Pour un usage clinique, une méthode de dosage immunologique des médicaments immunosuppresseurs devrait être :
 - validée à l'aide de calibrateurs commerciaux et d'échantillons de patients;
 - validée en croisé avec des laboratoires homologues en utilisant des échantillons de référence;
 - spécifique à la molécule mère – les réactions croisées avec des métabolites inactifs devraient être évaluées afin de quantifier toute imprécision du résultat du dosage;
 - évaluée périodiquement dans le cadre d'un programme externe de vérification de la compétence.

Dimension organisationnelle

- Afin de réduire les temps de réponse associés à l'envoi d'échantillons vers les laboratoires suprarégionaux, certaines grappes régionales ont déployé des dosages immunologiques du tacrolimus et de la cyclosporine pour les populations qu'elles servent.
- Il y a une pénurie de ressources humaines dans les laboratoires du Québec, et le personnel nécessaire pour réaliser les dosages par LC-MS/MS doit être formé.
- Les équipements nécessaires à la réalisation de dosages par LC-MS/MS ne sont pas disponibles dans les grappes régionales contrairement aux immuno-analyseurs automatisés.
- La divulgation, dans le rapport de laboratoire, des limites analytiques des tests immunologiques par rapport à la LC-MS/MS est utile pour soutenir l'interprétation des résultats par les cliniciens.

Dimension économique

- Les valeurs pondérées des dosages effectués par LC-MS/MS sont moindres que celles des dosages réalisés par tests immunologiques, selon l'information soumise par le demandeur.
- L'efficacité des méthodes immunologiques pour réaliser les dosages du tacrolimus et de la cyclosporine, comparativement à la LC-MS/MS, ne peut pas être estimée en raison du manque de données permettant de quantifier les avantages pour la santé.
- Le coût total des dosages réalisés par tests immunologiques qui est proposé par le laboratoire demandeur est plus élevé que celui des dosages par LC-MS/MS.
- En raison de la diminution des frais de transport, le recours aux tests immunologiques par la grappe de l'Outaouais entraînerait une réduction de coûts de plus de 139 K\$ au cours des trois premières années pour la réalisation d'environ 6 000 dosages du tacrolimus et de 500 dosages de la cyclosporine.
- Si les laboratoires régionaux de la province réalisaient uniquement les dosages en situation aigüe par la méthode immunologique, soit environ 7 500 tests, une réduction de coûts évaluée à 163 K\$ sur 3 ans serait anticipée.
- Si les laboratoires régionaux de la province réalisaient tous les dosages actuellement envoyés vers les laboratoires suprarégionaux par la méthode immunologique, soit environ 75 000 tests, une réduction de coûts évaluée à 1,6 M\$ sur 3 ans serait anticipée.
- Les transports d'urgence, par taxi, influent grandement sur les coûts des scénarios économiques évalués. Ces derniers ne considèrent pas les coûts, notamment en ressources humaines, pour la validation et la vérification des méthodes immunologiques.

Délibération du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès (CDP-RA)

En tenant compte de l'ensemble des dimensions de la valeur, les membres du Comité sont unanimement d'avis d'introduire les tests de dosage sanguin pour le tacrolimus et la cyclosporine par méthode immunologique au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*.

Les membres du Comité reconnaissent que le suivi des personnes greffées est un besoin de santé important. Des dosages sanguins réguliers sont requis pour suivre l'efficacité et l'innocuité, et pour ajuster la posologie du tacrolimus et de la cyclosporine.

Étant donné que seuls les laboratoires suprarégionaux sont actuellement désignés pour faire ces dosages, les membres sont préoccupés par les temps de réponse élevés aux demandes qui proviennent de certaines régions. Cette situation est propice à la création d'iniquités dans les soins et services.

Les concentrations mesurées par méthode immunologique présentent une bonne corrélation avec celles mesurées par la méthode de référence, la LC-MS/MS. Les membres expriment des inquiétudes en raison de la potentielle surestimation des concentrations mesurées avec les tests immunologiques. Ils soulignent l'importance de communiquer ce biais relatif dans le rapport destiné aux cliniciens prescripteurs.

Le recours aux méthodes immunologiques par certains laboratoires régionaux entraînerait une réduction des coûts, principalement liés à la diminution des transports dans les situations aiguës. Ces laboratoires régionaux détiennent l'expertise et ils possèdent l'équipement requis pour réaliser les tests immunologiques.

RECOMMANDATION DE L'INESSS

L'INESSS recommande à la ministre de la Santé et des Services sociaux d'introduire des tests de dosage sanguin pour le tacrolimus et la cyclosporine par méthode immunologique au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*.

Précisions accompagnant la recommandation

En plus de satisfaire aux exigences de la norme ISO 15189, les méthodes immunologiques devraient être validées en croisé avec des laboratoires homologues en utilisant des échantillons de référence afin de quantifier toute imprécision et elles devraient faire l'objet d'une évaluation périodique de la compétence.

SUMMARY

Immunological Assays of Tacrolimus and Cyclosporine

Introduction

A request for the addition of two new tests in the *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (hereinafter referred to as the *Répertoire*) has been submitted to the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) by the *grappe* Outaouais. The MSSS has mandated the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to assess the relevance of using immunological methods for measuring tacrolimus and cyclosporine blood levels.

The *Répertoire* already includes assays performed using the reference method, liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). It should be noted that the clinical relevance of therapeutic monitoring for these drugs is not addressed in this study.

Populational dimension

- Tacrolimus and cyclosporine are commonly administered to transplant recipients who require immunosuppression to prevent graft rejection.
- These medications have a narrow therapeutic range and exhibit pharmacokinetic variability influenced by genetic and physiological factors. Regular blood tests are required to assess efficacy and safety, and to adjust dosing.
- Follow-up of transplant recipients is generally conducted on an outpatient basis; patients who live far from transplant centres can be followed in their home regions.
- Currently, most assays are performed using LC-MS/MS, which is available only in transplant centers. Turnaround times for requests from regional settings may sometimes reach up to seven days. However, results within 24 hours are required to ensure optimal management in cases of suspected graft rejection, adverse effects or drug interactions.

Clinical dimension

- Tacrolimus and cyclosporine blood levels measured using CMIA and ECLIA immunological methods show good correlation with those measured by the LC-MS/MS method. Levels measured with CMIA and ECLIA correlate well with one another.
- Immunological methods tend to overestimate tacrolimus and cyclosporine concentrations compared with LC-MS/MS. This overestimation is particularly pronounced when high doses of tacrolimus are administered to transplant

recipients. Such overestimation may obscure the need for dose adjustments, thereby compromising optimization of immunosuppressive therapy.

- Based on data from a single study, the measurement bias associated with ECLIA for cyclosporine, compared with LC-MS/MS, remains low and would not affect patient classification within the targeted therapeutic range.
- When the bias is known and therapeutic ranges are adjusted accordingly, both immunological methods allow for appropriate classification of samples (subtherapeutic, therapeutic or suprathreshold).
- No studies specifically evaluating the clinical impact of immunological assays were identified.
- Some clinicians reported that immunological testing has clinical utility, particularly in acute care settings.
- Other clinicians expressed concerns regarding potential discrepancies between concentrations measured using various methods and suggested that it would be preferable to use the same method during the follow-up of a transplant recipient.

Sociocultural dimension

- According to IATDMCT guidelines, LC-MS/MS is the reference method for measuring tacrolimus and cyclosporine blood levels. Immunological assays are considered a reliable alternative option for the dosage of these drugs.
- For clinical application, an immunological method for measuring immunosuppressive drugs should:
 - Be validated using commercial calibrators and patient samples;
 - Undergo cross-validation with peer laboratories using reference samples;
 - Demonstrate specificity for the parent compound with cross-reactivity to inactive metabolites assessed to quantify any imprecision in the assay result;
 - Be periodically reassessed through an external proficiency testing program.

Organizational dimension

- To reduce turnaround times associated with sending samples to supraregional laboratories, some regional *grappe* have implemented immunological assays for tacrolimus and cyclosporine for the populations they serve.
- Quebec laboratories are experiencing a shortage of human resources, and personnel required to perform LC-MS/MS assays require training.
- The equipment necessary to perform LC-MS/MS assays is not available in the regional *grappe*, unlike automated immunoassay analyzers.

- Disclosure in the laboratory report of the analytical limits of immunological assays compared to LC-MS/MS is useful in supporting the interpretation of results by clinicians.

Economic dimension

- According to information submitted by the applicant laboratory, the weighted values associated with LC-MS/MS assays are lower than those of immunological assays.
- The efficiency of immunological methods for measuring tacrolimus and cyclosporine blood levels, compared with LC-MS/MS, cannot be assessed due to insufficient data to quantify health benefits.
- The total cost of immunological assays proposed by the applicant laboratory is higher than that of LC-MS/MS assays.
- Owing to reduced transportation costs, the use of immunological assays by the *grappe* Outaouais would result in cost reductions exceeding \$139K over the first three years, for approximately 6,000 tacrolimus assays and 500 cyclosporine assays.
- If the province's regional laboratories performed only assays required in acute situations using immunological methods, i.e. approximately 7,500 tests, an estimated cost reduction of \$163K over three years would be anticipated.
- If the province's regional laboratories performed all assays currently sent to supraregional laboratories using immunological methods, i.e. approximately 75,000 tests, estimated cost reductions of \$1.6 million over three years would be anticipated.
- Emergency transportation costs, by taxi, have a substantial impact on the economic scenarios assessed. These scenarios do not account for costs related to, among other factors, human resources required for validation and verification of immunological methods.

Deliberation of the Comité délibératif permanent – Remboursement et accès (CDP-RA)

Taking into account all value dimensions, Committee members unanimously support the introduction of immunological blood assays for tacrolimus and cyclosporine in the *Répertoire*.

Committee members acknowledge that follow-up of transplant recipients is an important healthcare need. Regular blood tests are required to assess efficacy and safety, and to adjust tacrolimus and cyclosporine dosing.

Given that only supraregional laboratories are currently designated to perform these assays, members expressed concerns regarding prolonged turnaround times for requests originating from certain regions, a situation that may contribute to inequities in care and service delivery.

Although concentrations measured using immunological methods correlate well with those obtained by the reference LC-MS/MS method, members expressed concern regarding potential overestimation and emphasized the importance of communicating this relative bias in laboratory reports provided to prescribing clinicians.

The use of immunological methods by certain regional laboratories would result in cost reductions, primarily through decreased transportation requirements in acute care situations. These laboratories possess both the expertise and the equipment required to perform immunological tests.

INESSS RECOMMENDATION
INESSS recommends that the Minister of Health and Social Services introduce immunological blood assays for tacrolimus and cyclosporine into the <i>Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale</i> .
Clarifications Accompanying the Recommendation
In addition to meeting the requirements of ISO 15189, immunological methods should undergo cross-validation with peer laboratories using reference samples to quantify any imprecision and should be subject to periodic proficiency assessment.

SIGLES ET ACRONYMES

CMIA	Immunoessai par microparticules chimioluminescentes (de l'anglais : <i>Chemiluminescent Microparticle Immunoassay</i>)
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
ECLIA	Immunoessai par électrochimioluminescence (de l'anglais : <i>Electrochemiluminescence Immunoassay</i>)
IATDMCT	International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
LC-MS/MS	Chromatographie liquide couplée à la spectroscopie de masse en tandem (de l'anglais : <i>Liquid Chromatography coupled with tandem Mass Spectrometry</i>)
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
RUISSS	Réseaux universitaires intégrés de santé et de services sociaux
SIL-P	Système d'information de laboratoire provincial
VP	Valeur pondérée

INTRODUCTION

La demande d'introduction de deux nouvelles analyses au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé *Répertoire*) a été déposée par la grappe de l'Outaouais (ci-après nommée laboratoire demandeur) au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Le MSSS a confié à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) le mandat d'évaluer la pertinence d'introduire les dosages immunologiques du tacrolimus et de la cyclosporine au *Répertoire* ([Tableau 1](#)).

Advenant la reconnaissance de la pertinence des dosages immunologiques du tacrolimus et de la cyclosporine, ceux-ci s'ajouteraient au *Répertoire*, lequel comprend déjà les dosages faits par la méthode de référence, la chromatographie liquide couplée à la spectroscopie de masse en tandem (de l'anglais *Liquid Chromatography coupled with tandem Mass Spectrometry*, LC-MS/MS). À noter que la pertinence du dosage de ces médicaments n'est pas évaluée dans ces travaux.

Tableau 1 Description de la demande

Demandeur	Grappe de l'Outaouais (laboratoire de biochimie)
Nom des analyses	Dosage immunologique du tacrolimus Dosage immunologique de la cyclosporine
Objectif	Mesurer la concentration sanguine du tacrolimus ou de la cyclosporine chez les personnes greffées
Population cible*	Personnes ayant reçu une greffe d'organe solide ou de moelle osseuse, qui reçoivent du tacrolimus ou de la cyclosporine
Interventions proposées	Dosages utilisant la méthode de détection par ECLIA. Trousses proposées sur les instruments cobas ^{MC} e411 de la compagnie Roche Diagnostics : <ul style="list-style-type: none"> - Elecsys^{MC} Tacrolimus - Elecsys^{MC} Cyclosporine Il existe d'autres trousses homologuées par Santé Canada et d'autres méthodes analytiques sur lesquelles peuvent reposer les dosages immunologiques de ces deux médicaments (p. ex. CMIA).
Comparateurs	Méthode de référence LC-MS/MS
Trajectoire de l'échantillon	Prélèvement sanguin envoyé au laboratoire désigné et préparé pour l'analyse par ECLIA Analyses proposées pour une hiérarchisation régionale désignée
Temps de réponse	< 24 heures suivant la réception de l'échantillon au laboratoire
Valeur pondérée	39,9 pour le tacrolimus et 39,9 pour la cyclosporine, par échantillon
Analyses prévues annuellement	Le laboratoire demandeur prévoit réaliser 1 900, 1 995 et 2 095 tests pour chacune des trois premières années suivant l'introduction au <i>Répertoire</i> du dosage immunologique du tacrolimus (perspective régionale). La demande actuelle est de 183 tests annuellement pour la cyclosporine; le demandeur prévoit une décroissance.

Sigles et acronymes : CMIA (de l'anglais *Chemiluminescent Microparticle Immunoassay*; ECLIA : de l'anglais *Electrochemiluminescence Immunoassay*; LC-MS/MS : de l'anglais *Liquid Chromatography coupled with tandem Mass Spectrometry*. * Ces médicaments sont aussi administrés pour d'autres indications, moins fréquentes, qui pourraient être visées par le dosage.

La démarche d'évaluation comprend la revue rapide de la documentation scientifique, la consultation de parties prenantes ainsi que l'évaluation de l'impact budgétaire d'une éventuelle introduction des deux nouvelles analyses au *Répertoire*. La méthodologie déployée pour réaliser cette évaluation est décrite à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*.

1 DIMENSION POPULATIONNELLE

1.1 Description sommaire des conditions cliniques

Le tacrolimus et la cyclosporine, des inhibiteurs de la calcineurine, sont utilisés notamment pour maintenir une immunosuppression à vie chez les personnes qui ont reçu une greffe d'organe solide comme un rein, un foie, un cœur, un poumon et un pancréas. Ils sont aussi administrés durant quelques mois aux personnes qui ont reçu une greffe de moelle osseuse. En bloquant l'action de la calcineurine, ces médicaments empêchent la production et la libération de cytokines, dont l'interleukine 2, un facteur de croissance des lymphocytes T. Cette inhibition limite ainsi l'activation, la prolifération et la différenciation des lymphocytes T cytotoxiques. Il en résulte notamment une diminution des processus responsables du rejet du greffon (KDIGO, 2009).

Ces médicaments sont caractérisés par un intervalle thérapeutique étroit et une variabilité pharmacocinétique inter et intra-individuelle tributaires des facteurs génétiques et physiologiques (KDIGO, 2009). Les aliments présents dans le tractus gastro-intestinal, les troubles digestifs, le type d'organe greffé, les interactions médicamenteuses et l'observance peuvent, entre autres, influencer sur les concentrations sanguines de ces médicaments et, par conséquent, sur l'efficacité ou l'innocuité du traitement (Brunet *et al.*, 2019).

1.2 Situation actuelle

Des dosages sanguins des inhibiteurs de la calcineurine sont effectués chez les personnes greffées pour évaluer si les concentrations de ces médicaments sont dans l'intervalle des valeurs généralement efficaces et sécuritaires (BC Transplant, 2025; KDIGO, 2009). Les dosages sont réalisés à partir d'un échantillon généralement prélevé en fin d'intervalle posologique pour le tacrolimus, et deux heures après son administration pour la cyclosporine. Ces dosages sont faits à des fréquences rapprochées durant les premiers mois suivants la greffe, puis ils sont progressivement espacés (p. ex. de deux fois par semaine à quelques fois par année) (Brunet *et al.*, 2019). Ces suivis sont généralement faits en ambulatoire. Les personnes qui demeurent loin des centres greffeurs peuvent être suivies dans leur région sociosanitaire.

1.3 Besoin de santé

Les cinq centres hospitaliers universitaires du Québec et l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont sont des centres greffeurs actuellement désignés pour faire ces analyses de hiérarchie suprarégionale. Selon les cliniciens consultés, l'obtention des résultats de dosage du tacrolimus et de la cyclosporine dans certaines régions peut parfois prendre jusqu'à sept jours, ce qui pourrait mettre à risque la santé des personnes greffées. En effet, dans certaines situations, y compris la gestion d'une interaction médicamenteuse, la suspicion d'effets indésirables ou le rejet d'un greffon, les résultats doivent être

disponibles en moins de 24 heures afin d'assurer la prise en charge optimale et de limiter le risque de complications.

1.4 Constats et incertitudes

DIMENSION POPULATIONNELLE

- Le tacrolimus et la cyclosporine sont des médicaments couramment administrés aux personnes greffées qui nécessitent une immunosuppression pour éviter le rejet du greffon.
- Ces médicaments ont un intervalle thérapeutique étroit et une variabilité pharmacocinétique tributaire de facteurs génétiques et physiologiques. Des dosages sanguins réguliers sont requis pour suivre l'efficacité et l'innocuité, et pour ajuster la posologie de ces médicaments.
- Le suivi des personnes greffées est généralement fait en ambulatoire; celles qui demeurent loin des centres de greffe peuvent être suivies dans leur région.
- Les dosages de ces médicaments sont actuellement réalisés pour la plupart par la méthode LC-MS/MS, laquelle n'est disponible que dans les centres de greffe. Le temps de réponse aux demandes qui proviennent des régions peut parfois prendre jusqu'à sept jours. Or, un résultat en moins de 24 heures est requis pour assurer la prise en charge optimale dans les cas de suspicion de rejet du greffon, d'apparition d'effets indésirables ou d'interaction médicamenteuse.

2 DIMENSION CLINIQUE

Dans le contexte de la présente évaluation, le concept selon lequel la concentration mesurée de tacrolimus ou de cyclosporine informe sur le niveau d'immunosuppression et l'état clinique de la personne greffée, notamment le risque de toxicité médicamenteuse ou de rejet, n'est pas mis en doute.

2.1 Corrélation entre les méthodes

Cette section présente d'abord les données de corrélation entre les méthodes immunologiques (CMIA ou ECLIA) et la méthode de référence (LC-MS/MS), et ensuite les données de corrélation entre les méthodes immunologiques. L'effet des métabolites sur la concentration mesurée de tacrolimus est également abordé.

La recherche documentaire a permis de repérer sept études primaires qui évaluent la performance des méthodes immunologiques CMIA (trousses ARCHITECT^{MC}, Abbott Laboratories) et ECLIA (trousse Elecsys^{MC}, Roche Diagnostics) à mesurer la concentration de tacrolimus ou de cyclosporine, comparativement à la méthode de référence LC-MS/MS, chez des personnes greffées (Cremers *et al.*, 2022; Gant Kanegusuku et Yeo, 2024; Liu *et al.*, 2023; Nelson *et al.*, 2025; Shigematsu *et al.*, 2020; Strydom *et al.*, 2024; Woodard *et al.*, 2024). Les stratégies de repérage de l'information scientifique et de la littérature grise figurent aux annexes B et C, alors que les critères de sélection des publications et le diagramme de flux figurent aux annexes D et E du document *Annexes complémentaires*.

Globalement, la qualité méthodologique des études repérées et évaluées avec l'outil COSMIN (Mokkink *et al.*, 2020) a été jugée adéquate ou incertaine. Aucune étude n'a été considérée comme inadéquate sur le plan de la conception méthodologique ou des analyses statistiques réalisées (voir l'annexe F du document *Annexes complémentaires*). Dans les études repérées, des régressions ont été employées pour évaluer la corrélation entre deux méthodes de dosage. La signification des pentes, ordonnées et biais ainsi que certains résultats complémentaires sont présentés à l'annexe G du document *Annexes complémentaires*.

2.1.1 Comparaison des méthodes immunologiques avec la méthode de référence pour le dosage du tacrolimus et de la cyclosporine

Comparaison des méthodes immunologiques CMIA et ECLIA avec la méthode de référence LC-MS/MS pour le dosage du tacrolimus

Six études ont comparé les dosages immunologiques du tacrolimus à la méthode de référence LC-MS/MS (Cremers *et al.*, 2022; Gant Kanegusuku et Yeo, 2024; Liu *et al.*, 2023; Nelson *et al.*, 2025; Shigematsu *et al.*, 2020; Woodard *et al.*, 2024). Parmi elles, quatre présentent des données de comparaison entre la méthode CMIA et la LC-MS/MS, et quatre emploient des données de comparaison entre la méthode ECLIA et la LC-MS/MS.

Ces études rapportent des coefficients de corrélation allant de 0,92 à 0,98, ce qui indique une relation linéaire entre les méthodes immunologiques et la LC-MS/MS et des pentes majoritairement supérieures à 1, ce qui signifie qu'il y a un biais positif pour la méthode immunologique.

Ces données suggèrent également que les méthodes immunologiques tendent à surestimer les concentrations moyennes de tacrolimus entre 23 % et 26 % pour la méthode CMIA et entre 7 % et 22 % pour ECLIA par rapport à la LC-MS/MS ([Tableau 2](#)).

Tableau 2 Synthèse des résultats des études comparatives : CMIA et ECLIA comparativement à la LC-MS/MS pour le dosage du tacrolimus

Étude, pays	Type de greffe	n	Régression (IC 95 %)		r	Biais Bland-Altman	
			Pente	Ordonnée à l'origine		(ng/mL)	(%)
CMIA vs LC-MS/MS							
(Nelson <i>et al.</i> , 2025), États-Unis	n.d.	388	1,045	0,65	0,96	n.d.	n.d.
(Woodard <i>et al.</i> , 2024), États-Unis	Cœur, foie, moelle osseuse, rein	101*	0,972	1,00	0,95	n.d.	n.d.
			0,766	1,78	0,92	n.d.	n.d.
(Liu <i>et al.</i> , 2023), Chine	n.d.	209	1,062	0,69	0,95	0,09	n.d.
(Cremers <i>et al.</i> , 2022), États-Unis	Cœur, foie, poumon, rein	109*	1,315 (1,217 à 1,413)	-0,62 (- 1,38 à 0,15)	0,93	1,73	23
			1,311 (1,212 à 1,411)	-0,38 (- 1,14 à 0,38)	0,92	1,90	26
ECLIA vs LC-MS/MS							
(Gant Kanegusuku et Yeo, 2024), États-Unis	Cœur, foie, pancréas, poumon, rein	43	1,260 (1,19 à 1,32)	0,08	n.d.	2,20	22
(Liu <i>et al.</i> , 2023), Chine	n.d.	209	1,205	0,52	0,92	0,11	n.d.
(Cremers <i>et al.</i> , 2022), États-Unis	Cœur, foie, poumon, rein	109*	1,038 (0,961 à 1,115)	0,53 (- 0,07 à 1,14)	0,93	0,82	11
			1,033 (0,951 à 1,114)	0,74 (0,11 à 1,36)	0,93	0,98	13
(Shigematsu <i>et al.</i> , 2020), Japon	Foie, moelle osseuse, rein	164	1,000	0,42	0,98	n.d.	7

Sigles et acronymes : CMIA : de l'anglais *Chemiluminescent Microparticle Immunoassay*; ECLIA : de l'anglais *Electrochemiluminescence Immunoassay*; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; LC-MS/MS : de l'anglais *Liquid Chromatography coupled with tandem Mass Spectrometry*; n : nombre d'échantillons; n.d. : non disponible; r : coefficient de corrélation; vs : versus.

* Dans ces études, les mêmes échantillons ont été mesurés par deux protocoles différents de LC-MS/MS.

Note : Les auteurs Woodard et ses collaborateurs (2024) précisent qu'une discordance significative entre les concentrations de tacrolimus mesurées par deux laboratoires utilisant la LC-MS/MS a été rapportée; ils l'attribuent à un manque de standardisation.

Ces biais estimés par des régressions se traduisent par des concentrations mesurées qui ne concordent pas avec celles obtenues en appliquant la méthode de référence. Par exemple, 18 % (70/388) des échantillons mesurés par CMIA dans l'étude de Nelson et ses collaborateurs (2025) présentent une différence de concentration de tacrolimus de plus de 20 % par rapport aux concentrations mesurées par LC-MS/MS. En outre, Shigematsu et ses collaborateurs (2020) rapportent que la méthode ECLIA présente une corrélation élevée avec la LC-MS/MS ($r = 0,978$) et un biais relatif de 7,46 %, comme

déterminé par l'analyse Bland–Altman, sans toutefois indiquer la proportion d'échantillons discordants.

Gant Kanegusuku et Yeo (2024) ainsi que Cremers et ses collaborateurs (2022) mentionnent que, malgré une bonne corrélation entre les dosages immunologiques et la méthode de référence LC-MS/MS, il est préférable d'effectuer les dosages avec la même méthode au cours du suivi d'une personne greffée et que, dans le cas contraire, les biais relatifs sur la mesure doivent être pris en considération lors de l'interprétation des concentrations de tacrolimus.

Comparaison de la méthode immunologique ECLIA avec la méthode de référence LC-MS/MS pour le dosage de la cyclosporine

Une étude a comparé le dosage de la cyclosporine par ECLIA à la méthode de référence LC-MS/MS (Strydom *et al.*, 2024). Les auteurs ont rapporté une pente de 0,94 (IC 95 % : 0,87 à 1,03) et une ordonnée à l'origine de 31,6 µg/L, ce qui suggère un faible biais systématique. Le coefficient de corrélation (0,986) indique une concordance élevée entre les deux méthodes. Le biais observé était de 1,96 µg/L, soit 2,07 %, ce qui est considéré comme acceptable selon les critères de performance recommandés (Seger *et al.*, 2016).

Les concentrations de cyclosporine mesurées par ECLIA pour les 42 échantillons de l'étude étaient comparables à celles obtenues par la méthode de référence LC-MS/MS et n'ont entraîné aucune erreur de classification (sous-thérapeutique, thérapeutique ou suprathérapeutique) selon l'intervalle de 100–400 ng/mL recommandé (Strydom *et al.*, 2024).

2.1.2 Comparaison des méthodes immunologiques CMIA avec ECLIA pour le dosage du tacrolimus

Deux études ont comparé le dosage du tacrolimus par les méthodes CMIA et ECLIA. Elles ont rapporté des coefficients de corrélation de 0,95, ce qui indique une relation linéaire entre les méthodes immunologiques, et des pentes supérieures à 1, ce qui indique qu'il y a un biais positif avec la méthode ECLIA (Cremers *et al.*, 2022; Liu *et al.*, 2023). Le biais relatif de 11 % présenté par Cremers et ses collaborateurs (2022) suggère une tendance de l'ECLIA à surestimer les concentrations de tacrolimus obtenues par CMIA ([Tableau 3](#)).

Tableau 3 Synthèse des résultats des études comparatives : CMIA comparativement à ECLIA pour le dosage du tacrolimus

Étude, pays	Type de greffe	n	Régression (IC 95 %)		r	Biais Bland-Altman	
			Pente	Ordonnée à l'origine		(ng/mL)	(%)
(Liu <i>et al.</i> , 2023), Chine	n.d.	209	1,062	0,69	0,95	0,09	n.d.
(Cremers <i>et al.</i> , 2022), États-Unis	Rein, cœur, foie, poumon	109	1,268 (1,185 à 1,365)	- 1,30 (- 2,02 à - 0,58)	0,95	0,94	11

Sigles et acronymes : IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; n : nombre d'échantillons; n.d. : non disponible; r : coefficient de corrélation.

2.1.3 Influence des métabolites sur la concentration mesurée de tacrolimus selon la dose administrée

Le rapport de la concentration sanguine sur la dose quotidienne de tacrolimus (rapport C/D) est un indicateur du métabolisme individuel. Un rapport C/D faible reflète un métabolisme rapide associé à un risque accru de complications après la greffe (p. ex. rejet du greffon, néphrotoxicité) (Thongprayoon *et al.*, 2020).

Les méthodes immunologiques peuvent détecter l'immunosuppresseur actif et ses métabolites inactifs, en raison du principe analytique basé sur l'interaction entre les anticorps et le médicament (Seger *et al.*, 2016). Cette réaction croisée peut faire surestimer la concentration du médicament. Aucune étude concernant la cyclosporine n'a été repérée lors de la revue rapide de la documentation scientifique. Une étude rapportant des données avec l'usage du tacrolimus a été repérée, soit celle de Cremers et ses collaborateurs (2022). Les auteurs ont évalué l'impact de la dose de tacrolimus administrée sur la corrélation des mesures rapportées avec deux méthodes immunologiques (CMIA et ECLIA) et deux protocoles de LC-MS/MS (Agilent et Waters). Les mesures obtenues auprès de personnes greffées ont été stratifiées selon la dose de tacrolimus administrée — élevée ou standard — comme définie dans l'étude par un rapport C/D inférieur ou supérieur à 2 ng/mL/mg ([Tableau 4](#)).

Pour chaque comparaison entre les méthodes immunologiques et la LC-MS/MS, le coefficient de corrélation est plus faible dans le groupe qui a reçu une dose élevée que dans le groupe qui a reçu une dose standard, ce qui indique une corrélation plus faible entre les méthodes immunologiques et la LC-MS/MS. Chez les personnes qui ont reçu une dose élevée, les pentes varient de 1,044 à 1,355, avec un biais relatif estimé de 13 à 28 %. Lorsqu'une dose standard est administrée, ces valeurs sont respectivement de 0,975 à 1,205, ainsi que de 7 à 21 % ([Tableau 4](#)). Ces résultats suggèrent que les méthodes immunologiques (CMIA et ECLIA) tendent à surestimer les concentrations mesurées de tacrolimus comparativement à la LC-MS/MS, en particulier lorsque des doses élevées sont administrées aux personnes greffées.

Pour la comparaison entre la méthode CMIA et la méthode ECLIA (voir au bas du [tableau 4](#)), les résultats des analyses de régression révèlent plutôt des pentes similaires pour les groupes qui reçoivent une dose élevée ou une dose standard. Les pentes sont supérieures à 1, avec un biais relatif estimé de 12 et 10 % lorsqu'une dose élevée ou une dose standard est administrée, respectivement ([Tableau 4](#)). Ces résultats suggèrent que la méthode CMIA tend à surestimer avec la même ampleur les concentrations mesurées de tacrolimus des groupes dose élevée et dose standard, et cela en comparaison avec l'ECLIA.

Tableau 4 Synthèse des résultats de l'effet des métabolites sur la concentration mesurée selon la dose de tacrolimus administrée

Méthodes comparées	Groupe (n)	Régression (IC 95 %)		r	Biais Bland-Altman	
		Pente	Ordonnée à l'origine		(ng/mL)	(%)
CMIA vs LC-MS/MS Agilent	Dose élevée (72)	1,346 (1,209 à 1,484)	- 0,46 (- 1,52 à 0,60)	0,91	2,09	28
	Dose standard (37)	1,205 (1,093 à 1,318)	-0,04 (- 0,80 à 0,88)	0,96	1,51	21
CMIA vs LC-MS/MS Waters	Dose élevée (72)	1,355 (1,220 à 1,491)	- 0,75 (- 0,181 à 0,32)	0,91	1,93	26
	Dose standard (37)	1,200 (1,089 à 1,312)	- 0,12 (0,97 à 0,74)	0,96	1,35	18
ECLIA vs LC-MS/MS Agilent	Dose élevée (72)	1,044 (0,940 à 1,149)	0,82 (0,00 à 1,63)	0,91	1,15	15
	Dose standard (37)	0,980 (0,862 à 1,097)	0,81 (- 0,09 à 1,70)	0,95	0,66	9
ECLIA vs LC-MS/MS Waters	Dose élevée (72)	1,056 (0,956 à 1,155)	0,56 (- 0,23 à 1,35)	0,93	0,98	13
	Dose standard (37)	0,975 (0,865 à 1,085)	0,69 (- 0,16 à 1,53)	0,95	0,50	7
CMIA vs ECLIA	Dose élevée (72)	1,285 (1,178 à 1,391)	- 1,45 (- 2,41 à - 0,50)	0,94	1,00	12
	Dose standard (37)	1,234 (1,089 à 1,379)	- 1,02 (- 2,20 à 0,17)	0,95	0,82	10

Sigles et acronymes : CMIA : de l'anglais *Chemiluminescent Microparticle Immunoassay*; ECLIA : de l'anglais *Electrochemiluminescence Immunoassay*; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; LC-MS/MS : de l'anglais *Liquid Chromatography coupled with tandem Mass Spectrometry*; n : nombre d'échantillons; n.d. : non disponible; r : coefficient de corrélation; vs : versus.

Note : Cremers et ses collaborateurs (2022) ont défini les deux groupes de manière arbitraire : le groupe dose élevée par un rapport C/D < 2 ng/mL/mg, et le groupe dose standard par un rapport C/D > 2 ng/mL/mg, où C0h correspond à la concentration de tacrolimus mesurée en fin d'intervalle posologique lorsqu'elle est au creux. Les échantillons cliniques proviennent de personnes greffées du rein, du cœur, du foie ou du poumon.

2.2 Utilité clinique des dosages immunologiques

L'utilité clinique d'un test fait référence à sa capacité à améliorer le devenir clinique des personnes en fonction d'évènements cliniques mesurables, et à guider les décisions et stratégies thérapeutiques (HAS, 2014). Dans le contexte de la présente évaluation, aucune étude ayant vérifié l'impact des méthodes immunologiques pour doser le tacrolimus et la cyclosporine sur les décisions thérapeutiques et les résultats cliniques pour les personnes greffées n'a été repérée.

Selon les consultations menées auprès des cliniciens et des recommandations sur le suivi thérapeutique des immunosuppresseurs chez les personnes greffées, des concentrations sous-thérapeutiques de tacrolimus ou de cyclosporine exposent les patients et les patientes à un risque accru de rejet du greffon (Brunet *et al.*, 2019; Lemaitre *et al.*, 2020). À l'inverse, des concentrations supratherapeutiques sont associées à une augmentation du risque d'effets indésirables, notamment la néphrotoxicité. Or, les manifestations cliniques du rejet et des effets indésirables peuvent être difficiles à distinguer (Brunet *et al.*, 2019; Lemaitre *et al.*, 2020). Dans ce contexte, certains cliniciens consultés ont souligné l'utilité des tests immunologiques, notamment

dans les situations cliniques aiguës où une réponse rapide est nécessaire, comme en cas de suspicion de rejet ou d'effets indésirables. Certains des cliniciens consultés ont exprimé des préoccupations concernant l'usage des tests immunologiques, en raison de divergences possibles entre les concentrations mesurées par ces tests et celles obtenues par la méthode LC-MS/MS.

2.3 Constats et incertitudes

DIMENSION CLINIQUE

- Les concentrations de tacrolimus et de cyclosporine mesurées avec les méthodes immunologiques CMIA et ECLIA présentent une bonne corrélation avec celles mesurées par la méthode de référence LC-MS/MS. Les concentrations obtenues avec les méthodes immunologiques CMIA et ECLIA corrélaient bien lorsque comparées entre elles.
- Les méthodes immunologiques ont tendance à surestimer les concentrations de tacrolimus et de cyclosporine en comparaison avec la LC MS/MS. Cette surestimation est particulièrement marquée lorsque des doses élevées de tacrolimus sont administrées aux personnes greffées. Une telle surestimation peut masquer la nécessité d'ajustements posologiques, compromettant ainsi l'optimisation de la thérapie immunosuppressive.
- Selon les données d'une seule étude, le biais de mesure de l'ECLIA pour la cyclosporine, en comparaison avec la LC-MS/MS, demeure faible et n'influerait pas sur la classification des patients dans l'intervalle thérapeutique visé.
- Si le biais est connu et que les intervalles thérapeutiques sont ajustés pour en tenir compte, les deux méthodes immunologiques permettent de classer correctement les échantillons (sous-thérapeutique, thérapeutique ou suprathérapeutique).
- Aucune étude évaluant spécifiquement l'impact clinique des dosages immunologiques n'a été repérée.
- Certains cliniciens soulignent l'utilité clinique des tests immunologiques, particulièrement dans les situations aiguës.
- Certains cliniciens ont exprimé des préoccupations concernant de possibles divergences entre les concentrations mesurées par diverses méthodes; ils jugent qu'il serait donc préférable d'effectuer les dosages avec la même méthode au cours du suivi d'une personne greffée.

3 DIMENSION SOCIOCULTURELLE

La recherche documentaire a permis de repérer trois publications présentant des recommandations relatives à l'utilisation des tests immunologiques pour effectuer le dosage des médicaments immunosuppresseurs, notamment le tacrolimus et la cyclosporine, chez les personnes greffées (Brunet *et al.*, 2019; Cochrane *et al.*, 2020; Seger *et al.*, 2016). La majorité des recommandations présentées dans cette section sont issues du guide de pratique clinique disponible sur le site Web de l'International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT). L'objectif de ce guide est de proposer des lignes directrices pour la mise en œuvre et le maintien de bonnes pratiques de laboratoire en ce qui a trait au suivi thérapeutique des médicaments immunosuppresseurs chez les personnes greffées. Le guide vise également à garantir une meilleure uniformité des résultats, tant entre les méthodes qu'entre les laboratoires (Seger *et al.*, 2016).

Par ailleurs, deux autres documents, issus de groupes de cliniciens internationaux en suivi thérapeutique du tacrolimus et de cliniciens spécialistes de l'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), ont été repérés (Brunet *et al.*, 2019; Cochrane *et al.*, 2020). Ces publications apportent un éclairage complémentaire, notamment sur la standardisation et la qualité des pratiques en matière de dosage des médicaments immunosuppresseurs.

Les principales recommandations émises par l'IATDMCT et autres sont rapportées à l'annexe H du document *Annexes complémentaires*.

3.1 Recommandations des organisations d'intérêt à l'égard de l'utilisation des tests immunologiques pour le dosage du tacrolimus et de la cyclosporine chez les personnes greffées

L'IATDMCT reconnaît la LC-MS/MS comme méthode de référence pour le dosage du tacrolimus et de la cyclosporine en raison de sa spécificité et de sa sensibilité élevées qui permettent la quantification simultanée des médicaments et de leurs métabolites dans un échantillon de sang total (Seger *et al.*, 2016).

Selon l'IATDMCT, les tests immunologiques automatisés comme l'ECLIA sont une option fiable comparativement à la LC-MS/MS pour le dosage du tacrolimus et de la cyclosporine, bien qu'ils soient plus coûteux et limités à l'analyse d'un seul médicament immunosuppresseur à la fois (Seger *et al.*, 2016).

L'IATDMCT précise que la méthode de dosage des médicaments immunosuppresseurs doit répondre aux besoins cliniques en tenant compte de la fréquence des analyses, du délai de production des résultats, de l'organisation du laboratoire et de l'intervalle analytique ciblé. Par conséquent, pour que la méthode de dosage soit valide et puisse être employée en clinique, l'IATDMCT recommande de réaliser des contrôles externes à

l'aide de calibrateurs commerciaux, et une validation croisée interlaboratoire sur des échantillons de référence et de patients (Brunet *et al.*, 2019).

L'IATDMCT aborde également d'autres aspects des méthodes de dosage immunologique et de leur standardisation, notamment la validation et la vérification, ainsi que la précision et l'exactitude des méthodes de dosage des médicaments immunosuppresseurs, en tenant compte des limites et des interférences spécifiques propres à chaque méthode (voir l'annexe I du document *Annexes complémentaires*).

Par ailleurs, les cliniciens internationaux en suivi thérapeutique du tacrolimus et ceux de l'ISHLT ont également formulé des recommandations en accord avec celles de l'IATDMCT. En effet, ils rapportent que les méthodes chromatographiques et immunologiques ne sont pas interchangeables et que l'interprétation des résultats du dosage des médicaments immunosuppresseurs dépend du type de méthode employée (Brunet *et al.*, 2019). Ils soulignent également que les laboratoires devraient se conformer à des critères d'acceptation prédéfinis en matière de performance analytique pour les analyses de routine et participer à un programme externe d'évaluation de la compétence (Cochrane *et al.*, 2020).

3.2 Constats et incertitudes

DIMENSION SOCIOCULTURELLE

- Selon les lignes directrices de l'IATDMCT, la LC-MS/MS constitue la méthode de référence pour le dosage du tacrolimus et de la cyclosporine. Les tests immunologiques sont considérés comme une option alternative fiable pour le dosage de ces médicaments.
- Pour un usage clinique, une méthode de dosage immunologique des médicaments immunosuppresseurs devrait être :
 - validée à l'aide de calibrateurs commerciaux et d'échantillons de patients;
 - validée en croisé avec des laboratoires homologues en utilisant des échantillons de référence;
 - spécifique à la molécule mère – les réactions croisées avec des métabolites inactifs devraient être évaluées afin de quantifier toute imprécision du résultat du dosage;
 - évaluée périodiquement dans le cadre d'un programme externe de vérification de la compétence.

4 DIMENSION ORGANISATIONNELLE

La dimension organisationnelle repose sur l'information issue de la documentation scientifique, sur celle transmise par le laboratoire demandeur et sur la perspective des personnes consultées. Elle tient aussi compte de l'information transmise par le MSSS, notamment à propos des volumes d'analyses et des équipements de laboratoire. Les obstacles et facilitateurs d'un déploiement régional des tests immunologiques pour le dosage du tacrolimus et de la cyclosporine ont été explorés.

4.1 Trajectoire des échantillons et organisation des services

Pour la grappe de l'Outaouais, les centres de prélèvements et les points de services locaux acheminent leurs échantillons au laboratoire serveur (Hôpital de Hull). Selon la priorisation des corridors des réseaux universitaires intégrés de santé et de services sociaux (RUISSS) établis par le MSSS pour la réalisation des analyses suprarégionales, le Centre universitaire de santé McGill (CUSM) est identifié comme l'établissement responsable des dosages du tacrolimus et de la cyclosporine pour le laboratoire demandeur. Outre le CUSM qui utilise une méthode immunologique (trousse CMIA adaptée à son équipement analytique (ARCHITECT *i2000SR*^{MC}) pour réaliser ces dosages, les laboratoires désignés associés aux centres greffeurs les effectuent par LC-MS/MS.

Avant le déploiement des dosages du tacrolimus et de la cyclosporine par méthode immunologique (ECLIA sur un appareil Cobas^{MC} e411), le laboratoire demandeur devait régulièrement procéder à l'envoi d'échantillons par taxi au laboratoire suprarégional, en plus des envois faits par l'intermédiaire de transporteurs médicaux spécialisés. Cela lui permettait de se rapprocher d'un temps de réponse cliniquement opportun de 24 heures, comme suggéré par les cliniciens consultés.

Selon les consultations menées, des délais sont rapportés pour d'autres corridors de services empruntés par des laboratoires régionaux pour les dosages du tacrolimus et de la cyclosporine par LC-MS/MS. Certains de ces laboratoires régionaux ont pris l'initiative de déployer les tests immunologiques ou prévoient les déployer, soit pour les situations aiguës ou pour l'ensemble des dosages, afin d'éviter les changements de méthode et de faciliter l'interprétation des résultats.

4.2 Capacité du système : ressources techniques et humaines

4.2.1 Volumes d'analyse

Le laboratoire demandeur mentionne avoir les ressources humaines et matérielles nécessaires pour effectuer tous les dosages du tacrolimus et de la cyclosporine par tests immunologiques afin d'assurer le suivi des personnes greffées sur son territoire. Entre 2022 et 2025, environ 90 000 dosages du tacrolimus et 8 000 dosages de la cyclosporine ont été effectués annuellement dans l'ensemble de la province. Parmi ceux-ci, environ

2 000 dosages du tacrolimus et 180 dosages de la cyclosporine ont été faits annuellement pour la grappe de l'Outaouais. Plus de détails sont présentés à l'annexe I du document *Annexes complémentaires*.

4.2.2 Équipements et processus analytiques

Selon les données du MSSS concernant l'inventaire des équipements de laboratoire, la plupart des laboratoires régionaux possèdent l'équipement nécessaire pour la réalisation des tests immunologiques disponibles commercialement et approuvés par Santé Canada, soit les trousse ARCHITECT^{MC} ou Alinity^{MC} de Abbott et Elecsys^{MC} de Roche Diagnostics. La réalisation des dosages immunologiques est faite au laboratoire multidisciplinaire sur des immuno-analyseurs automatisés qui ne nécessitent que peu de temps technique et dont l'utilisation est relativement simple.

Cependant, les méthodes chromatographiques, dont la LC-MS/MS, sont disponibles exclusivement dans les laboratoires associés aux centres greffeurs. Leur installation dans les établissements de santé requiert notamment des locaux adaptés et un plan de maintenance adéquat.

Les professionnels de laboratoire consultés mentionnent que les étapes préanalytiques liées à l'extraction doivent être réalisées avec soin, et ce, quelle que soit la méthode, puisqu'elles constituent une source d'erreur non négligeable.

4.2.3 Ressources humaines

Pour la plupart des laboratoires québécois, la disponibilité des ressources humaines demeure précaire. Certaines grappes, dont celle du laboratoire demandeur, font face à des défis d'attraction et de rétention de leur personnel. Selon les consultations effectuées, l'opérationnalisation des analyses par LC-MS/MS nécessite un plan de formation et des ressources humaines formées, comparativement aux analyses faites par tests immunologiques.

4.2.4 Prescripteurs

Selon les personnes consultées, la prescription du dosage du tacrolimus et de la cyclosporine peut être faite par tous les médecins, infirmières praticiennes spécialisées et pharmaciens responsables du suivi des personnes greffées.

4.2.5 Rapport de laboratoire

Selon Seger et ses collaborateurs (Seger *et al.*, 2016), les professionnels et spécialistes de laboratoire de même que les cliniciens prescripteurs doivent être au fait des limites analytiques que comportent les méthodes employées pour interpréter adéquatement les résultats. Les laboratoires sont tenus d'informer et de former en continu les cliniciens concernant les sources de biais et autres caractéristiques susceptibles de changer les performances d'une méthode donnée. Ces propos sont corroborés par la plupart des cliniciens consultés qui suggèrent que les écarts potentiels (comme décrit à la

[section 2.1.1](#)) entre les résultats issus de méthodes immunologiques et ceux issus de la LC-MS/MS devraient être précisés dans le rapport de laboratoire pour faciliter l'interprétation par les cliniciens et pour assurer un suivi optimal.

4.2.6 Système d'information de laboratoire provincial (SIL-P)

Selon l'information disponible publiquement¹, le déploiement du SIL-P dans les différentes grappes de laboratoires du Québec devrait améliorer le flux des échantillons, assurer une meilleure traçabilité des résultats, favoriser une communication optimale de ceux-ci selon la méthode analytique employée et réduire les délais liés à leur transmission.

4.3 Constats et incertitudes

DIMENSION ORGANISATIONNELLE

- Afin de réduire les temps de réponse associés à l'envoi d'échantillons vers les laboratoires suprarégionaux, certaines grappes régionales ont déployé des dosages immunologiques du tacrolimus et de la cyclosporine pour les populations qu'elles servent.
- Il y a une pénurie de ressources humaines dans les laboratoires du Québec, et le personnel nécessaire pour réaliser les dosages par LC-MS/MS doit être formé.
- Les équipements nécessaires à la réalisation de dosages par LC-MS/MS ne sont pas disponibles dans les grappes régionales contrairement aux immuno-analyseurs automatisés.
- La divulgation, dans le rapport de laboratoire, des limites analytiques des tests immunologiques par rapport à la LC-MS/MS est utile pour soutenir l'interprétation des résultats par les cliniciens.

¹ Information consultable, notamment, sur la page Web du CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec <https://ciusssmq.ca/a-propos-de-nous/documentation/documentation-partenaires/laboratoire/> (consultée le 15 décembre 2025).

5 DIMENSION ÉCONOMIQUE

5.1 Efficience

Aucune étude comparant l'efficience des dosages du tacrolimus et de la cyclosporine par tests immunologiques comparativement à la méthode chromatographique (LC-MS/MS) n'a été repérée.

L'INESSS ne peut pas évaluer de façon précise l'efficience du dosage du tacrolimus et de la cyclosporine par tests immunologiques comparativement aux dosages réalisés par LC-MS/MS. Ni les résultats cliniques ni les coûts évités, dérivés des bienfaits de l'analyse en temps opportun, ne peuvent être quantifiés adéquatement. Toutefois, les avantages allégués des dosages réalisés régionalement par tests immunologiques par rapport aux analyses par les laboratoires suprarégionaux incluent, entre autres, la réduction du délai d'obtention des résultats attribuable au transport, et ce, particulièrement pour assurer la prise en charge adéquate des personnes greffées en situations aigües.

En raison de ce manque de données, une analyse comparative des coûts a été effectuée par l'INESSS.

La valeur pondérée (VP) soumise par le laboratoire demandeur pour les dosages du tacrolimus ou de la cyclosporine par tests immunologiques à l'aide des trousses Elecsys^{MC} de Roche Diagnostics est de 39,90. La VP des dosages figurant au *Répertoire* (sans précision de la méthode) est de 17,80 et 18,20 pour le tacrolimus et la cyclosporine, respectivement. Les consultations réalisées ont permis de déterminer que les VP associées à ces codes correspondent aux dosages effectués par LC-MS/MS.

L'analyse a été réalisée selon la perspective du système de soins de santé québécois. Les résultats sont présentés au [tableau 5](#).

Tableau 5 Analyse de coûts comparant le dosage du tacrolimus et de la cyclosporine par tests immunologiques au dosage par LC-MS/MS

	VP*
Analyse du demandeur (Elecsys^{MC}/Roche Diagnostics)	
Dosage du tacrolimus	39,90
Dosage de la cyclosporine	39,90
Analyse au Répertoire	
Tacrolimus (FK-506) (Prograf ^{MC}); code 30770	17,80
Cyclosporine (Neoral ^{MC}); code 30631	18,20
Transport†	
Envoi intragrappe (entre les laboratoires d'une même grappe); code 70003	2,60
Envoi intergrappe (entre les laboratoires de 2 grappes différentes); code 70002)	4,40

* La valeur pondérée (VP) se définit comme la valeur relative associée à chacune des procédures. Elle reflète les ressources nécessaires pour la réalisation d'une procédure. Le calcul de la VP tient compte des manipulations, des contrôles de qualité, des calibrations et des répétitions nécessaires à la réalisation de la procédure. Les VP présentées proviennent du laboratoire demandeur ou sont tirées du *Répertoire 2025-2026*.

† Les coûts de transport sont tirés du *Répertoire 2025-2026* (codes 70003 et 70002 pour les envois au Québec). Il existe des variations de ces coûts selon la région d'où proviennent les échantillons. Ces variations ne sont pas abordées dans cette analyse. Notons que des envois en taxi (10 % des envois) sont aussi effectués en plus des envois réguliers (90 % des envois) par transports médicaux spécialisés. Ces coûts par taxi ne sont pas retenus dans l'analyse.

Pour les centres de la grappe de l'Outaouais qui acheminent leurs échantillons au laboratoire demandeur, des coûts de transport intragrappe de 2,60 \$ sont ajoutés, pour un coût total de 42,50 \$. Le coût total pour les laboratoires qui acheminent leurs échantillons vers les laboratoires serveurs suprarégionaux varie de 20,40 \$ à 22,20 \$ pour le dosage du tacrolimus et de 20,80 \$ à 22,60 \$ pour le dosage de la cyclosporine selon que le laboratoire qui soumet l'échantillon pour analyse appartient à la même grappe, ou non, que le laboratoire suprarégional.

Par ailleurs, advenant que le laboratoire demandeur soit désigné pour offrir des dosages immunologiques aux personnes greffées suivies dans sa région, tous les échantillons envoyés au CUSM via le corridor RUISSS pour les analyses suprarégionales seraient analysés sur place. Une réduction importante du temps de réponse et des coûts de transport serait envisageable. En effet, selon les consultations effectuées, des échantillons étaient régulièrement acheminés par taxi au CUSM à un coût d'environ 400 \$ par envoi en excluant les coûts liés à la logistique de ces envois. Ainsi, les coûts de transport évités pourraient compenser la valeur pondérée plus élevée des tests immunologiques par rapport à celle établie pour la LC-MS/MS.

Enfin, selon les cliniciens consultés, l'obtention des résultats de dosages en temps opportun permettrait d'éviter certains coûts indirects, notamment en situations aigües.

5.2 Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire prenant en considération les coûts liés à l'ajout au *Répertoire* de deux analyses pour réaliser les dosages du tacrolimus et de la cyclosporine par tests immunologiques a été réalisée. Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système québécois de soins et services en santé.

Les analyses présentent le différentiel de coûts entre deux scénarios, soit 1) le scénario *statu quo* selon lequel les dosages du tacrolimus et de la cyclosporine sont réalisés au laboratoire suprarégional du CUSM en se basant sur la VP associée à la LC-MS/MS et 2) le scénario selon lequel les dosages sont effectués par le laboratoire demandeur par tests immunologiques selon la VP établie par ce laboratoire. Les analyses reposent notamment sur des données tirées de la littérature scientifique ainsi que sur celles provenant de la consultation des cliniciens. Les principaux résultats du scénario de base figurent au [tableau 6](#). Ce scénario représente les tests et les coûts projetés pour les personnes greffées servies par la grappe de l'Outaouais. Un scénario secondaire représentant la perspective provinciale a aussi été exploré.

Tableau 6 Résultats du scénario de base (perspective de la grappe de l'Outaouais) de l'analyse d'impact budgétaire de l'introduction au Répertoire des tests immunologiques pour le dosage du tacrolimus et de la cyclosporine

	An 1	An 2	An 3	Total
Scénario <i>statu quo</i> : Envoi des échantillons et dosage au laboratoire suprarégional (CUSM)*				
Nombre d'analyses – tacrolimus	1 900	1 995	2 095	5 990
Coûts	33 820 \$	35 511 \$	37 291 \$	106 622 \$
Nombre d'analyses – cyclosporine	183	174	165	522
Coûts	3 331 \$	3 164 \$	3 006 \$	9 501 \$
Coûts des dosages	37 151 \$	38 675 \$	40 297 \$	116 123 \$
Coût de transport [†]	91 569 \$	95 343 \$	99 357 \$	286 268
Total	128 719 \$	134 018 \$	139 653 \$	402 390 \$
Nouveau scénario : Dosages en intragrappe par tests immunologiques				
Nombre d'analyses – tacrolimus	1 900	1 995	2 095	5 990
Coûts	75 810 \$	79 601 \$	83 591 \$	239 001 \$
Nombre d'analyses – cyclosporine	183	174	165	522
Coûts	7 302 \$	6 937 \$	6 590 \$	20 828 \$
Coûts des dosages	83 112 \$	86 537 \$	90 180 \$	259 829 \$
Coût de transport [†]	1 083 \$	1 128 \$	1 175 \$	3 386 \$
Total	84 195 \$	87 665 \$	91 356 \$	263 215 \$
Impact net[‡]	- 44 524 \$	- 46 353 \$	- 48 298 \$	- 139 175 \$
	Sur 3 ans, réduction des coûts les plus faibles			- 111 340 \$

	An 1	An 2	An 3	Total
Analyses de sensibilité[£]	Sur 3 ans, réduction des coûts les plus élevés			- 180 928 \$

Sigle : CUSM : Centre universitaire de santé McGill.

Note : Les chiffres ayant été arrondis, leur somme peut ne pas correspondre au total indiqué.

* Les valeurs pondérées employées pour ce scénario correspondent à celles du *Répertoire*, soit de 17,80 pour le tacrolimus et de 18,20 pour la cyclosporine.

† Les coûts de transport sont considérés dans chacun des scénarios. Pour le scénario *statu quo*, 90 % des échantillons sont acheminés par transport spécialisé (envois intergroupes; code 70002 à une valeur pondérée de 4,40) et 10 % par taxi (coûts de 400 \$ par envoi) selon l'opinion des cliniciens consultés. Le nouveau scénario est appuyé sur l'information fournie par le laboratoire demandeur (Hull). Pour ce nouveau scénario, le demandeur estime qu'un maximum de 20 % des échantillons pourraient nécessiter un transport intragroupe – entre le laboratoire serveur de la grappe de l'Outaouais et les établissements et installations servis; code 70003 à une valeur pondérée de 2,60. Il est considéré que le reste des échantillons sont prélevés à l'établissement où les dosages sont effectués, donc sans nécessité de transport.

‡ L'impact net correspond au différentiel du nouveau scénario et du scénario *statu quo*.

£ Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour évaluer l'impact d'une variation du nombre d'analyses ($\pm 10\%$) et de la valeur pondérée (+ 20 %).

5.2.1 Scénario de base

Selon les données d'activités de laboratoire colligées dans Centralab par le MSSS, les dosages du tacrolimus ont augmenté d'environ 5 à 10 % par année au cours des trois dernières années, alors que ceux de la cyclosporine ont diminué d'un pourcentage équivalent. Ainsi, selon les hypothèses retenues et dans la perspective du laboratoire demandeur, la réalisation des dosages du tacrolimus et de la cyclosporine par tests immunologiques engendrerait une réduction des coûts de plus de 139 k\$ au cours des trois premières années pour environ 6 000 dosages du tacrolimus et 500 dosages de la cyclosporine. Selon les analyses de sensibilité, les réductions des coûts pourraient varier de 181 k\$ à 111 k\$. Notons que ce scénario ne considère pas l'ensemble des contraintes organisationnelles. Il ne tient pas compte non plus des coûts en ressources humaines pour la validation et la vérification analytiques.

5.2.2 Scénario secondaire

Un scénario secondaire représentant les tests immunologiques et leurs coûts dans une perspective provinciale a été considéré. Ce scénario émane des consultations réalisées où certaines grappes ont montré un intérêt à développer des dosages du tacrolimus et de la cyclosporine régionalement, par tests immunologiques.

Selon les données d'activités de laboratoire colligées dans Centralab par le MSSS, près de 100 000 dosages du tacrolimus et de la cyclosporine ont été effectués en 2024-2025 à un coût de 1,8 M\$ en excluant les coûts du transport (voir l'annexe H du document *Annexes complémentaires*). Parmi ces dosages, un peu plus de 25 000 ont été réalisés pour les centres régionaux, ce qui correspond à 25 %.

Certains laboratoires proposent d'effectuer ces tests uniquement pour les personnes greffées en situation aigüe (environ 10 % des dosages réalisés), alors que d'autres prévoient rapatrier l'ensemble des dosages envoyés aux laboratoires suprarégionaux où ils sont faits par LC-MS/MS pour faciliter l'interprétation des résultats par les cliniciens en évitant les changements de méthodes.

5.2.2.1 Patients en situation aigüe – 10 % des dosages envoyés en centres suprarégionaux

Si les laboratoires régionaux rapatriaient les dosages nécessaires pour les situations aigües, 10 % des 25 000 tests prévus annuellement (2 500 tests) seraient des tests immunologiques. Cela correspondrait à 7 500 tests pour les 3 prochaines années, soit une réduction des coûts estimée à 163 K\$.

5.2.2.2 Tous les patients – 100 % des dosages envoyés aux centres suprarégionaux

Si la totalité des dosages envoyés aux laboratoires suprarégionaux étaient effectués régionalement, 100 % des 25 000 dosages annuels seraient réalisés par tests immunologiques. Cela correspondrait à 75 000 tests pour les 3 prochaines années, soit une réduction de coûts estimée à 1,6 M\$.

D'une perspective provinciale, il est attendu que les réductions de coûts projetées suivant l'implantation régionale des tests immunologiques se situent entre 163 K\$ et 1,6 M\$. Cette variation des coûts est expliquée en partie par les incertitudes liées au besoin des centres régionaux et aux contraintes organisationnelles (transport, équipement, ressources humaines) pour chacun des laboratoires.

Enfin, à titre informatif, Héту et ses collaborateurs ont publié en 2012 une étude réalisée en contexte québécois qui montre l'autofinancement (y compris l'achat des équipements) des dosages du tacrolimus et de la cyclosporine par LC-MS/MS comparativement aux méthodes immunologiques (Héту *et al.*, 2012). Cela était toutefois constaté à partir d'un volume plus important que celui projeté par le laboratoire demandeur. Rappelons aussi que l'implantation de plateformes LC-MS/MS nécessite notamment des locaux adaptés et de la main-d'œuvre qualifiée pour les opérationnaliser. Par ailleurs, les coûts, notamment en réactifs, ont changé depuis la publication de cet article. Il faut donc interpréter les conclusions de cette étude avec prudence.

5.3 Constats et incertitudes

DIMENSION ÉCONOMIQUE

- Les valeurs pondérées des dosages effectués par LC-MS/MS sont moindres que celles des dosages réalisés par tests immunologiques, selon l'information soumise par le demandeur.
- L'efficacité des méthodes immunologiques pour réaliser les dosages du tacrolimus et de la cyclosporine, comparativement à la LC-MS/MS, ne peut pas être estimée en raison du manque de données permettant de quantifier les avantages pour la santé.
- Le coût total des dosages réalisés par tests immunologiques qui est proposé par le laboratoire demandeur est plus élevé que celui des dosages par LC-MS/MS.
- En raison de la diminution des frais de transport, le recours aux tests immunologiques par la grappe de l'Outaouais entraînerait une réduction de coûts de plus de 139 K\$ au cours des trois premières années pour la réalisation d'environ 6 000 dosages du tacrolimus et de 500 dosages de la cyclosporine.
- Si les laboratoires régionaux de la province réalisaient uniquement les dosages en situation aiguë par la méthode immunologique, soit environ 7 500 tests, une réduction de coûts évaluée à 163 K\$ sur 3 ans serait anticipée.
- Si les laboratoires régionaux de la province réalisaient tous les dosages actuellement envoyés vers les laboratoires suprarégionaux par la méthode immunologique, soit environ 75 000 tests, une réduction de coûts évaluée à 1,6 M\$ sur 3 ans serait anticipée.
- Les transports d'urgence, par taxi, influent grandement sur les coûts des scénarios économiques évalués. Ces derniers ne considèrent pas les coûts, notamment en ressources humaines, pour la validation et la vérification des méthodes immunologiques.

RÉSUMÉ DE LA DÉLIBÉRATION ET RECOMMANDATION DE L'INESSS

Délibération du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès (CDP-RA)

En tenant compte de l'ensemble des dimensions de la valeur, les membres du Comité sont unanimement d'avis d'introduire les tests de dosage sanguin pour le tacrolimus et la cyclosporine par méthode immunologique au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*.

Les membres du Comité reconnaissent que le suivi des personnes greffées est un besoin de santé important. Des dosages sanguins réguliers sont requis pour suivre l'efficacité et l'innocuité, et pour ajuster la posologie du tacrolimus et de la cyclosporine.

Étant donné que seuls les laboratoires suprarégionaux sont actuellement désignés pour faire ces dosages, les membres sont préoccupés par les temps de réponse élevés aux demandes qui proviennent de certaines régions. Cette situation est propice à la création d'iniquités dans les soins et services.

Les concentrations mesurées par méthode immunologique présentent une bonne corrélation avec celles mesurées par la méthode de référence, la chromatographie liquide couplée à la spectroscopie de masse en tandem (LC-MS/MS). Les membres expriment des inquiétudes en raison de la potentielle surestimation des concentrations mesurées avec les tests immunologiques. Ils soulignent l'importance de communiquer ce biais relatif dans le rapport destiné aux cliniciens prescripteurs.

Le recours aux méthodes immunologiques par certains laboratoires régionaux entraînerait une réduction des coûts, principalement liée à la diminution des transports dans les situations aiguës. Ces laboratoires régionaux détiennent l'expertise et l'équipement requis pour réaliser les tests immunologiques.

RECOMMANDATION DE L'INESSS

L'INESSS recommande à la ministre de la Santé et des Services sociaux d'introduire des tests de dosage sanguin pour le tacrolimus et la cyclosporine par méthode immunologique au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*.

Précisions accompagnant la recommandation

En plus de satisfaire aux exigences de la norme ISO 15189, les méthodes immunologiques devraient être validées en croisé avec des laboratoires homologues en utilisant des échantillons de référence afin de quantifier toute imprécision et elles devraient faire l'objet d'une évaluation périodique de la compétence.

RÉFÉRENCES

- British Columbia Transplant. (2025). Medication guidelines for solid organ transplants. *BC Transplant - Provincial Health Services Authority, Revised July 2025*, Disponible à <http://www.transplant.bc.ca>
- Brunet, M., van Gelder, T., Åsberg, A., Haufroid, V., Hesselink, D. A., Langman, L., Lemaitre, F., Marquet, P., Seger, C., Shipkova, M., Vinks, A., Wallemacq, P., Wieland, E., Woillard, J. B., Barten, M. J., Budde, K., Colom, H., Dieterlen, M. T., Elens, L., . . . Bergan, S. (2019). Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Therapeutic Drug Monitoring*, 41(3), 261-307. <https://doi.org/10.1097/ftd.0000000000000640>
- Cochrane, A. B., Lyster, H., Lindenfeld, J., Doligalski, C., Baran, D., Yost, C., Shullo, M., Schweiger, M., Weill, D., Stuckey, L., Ivulich, S., Scheel, J., Peters, L., Colvin, M., Dawson, K., Girgis, R., Weeks, P., Tse, T., Russell, S., . . . Page, R. L., 2nd. (2020). Report from the 2018 consensus conference on immunomodulating agents in thoracic transplantation: Access, formulations, generics, therapeutic drug monitoring, and special populations. *J Heart Lung Transplant*, 39(10), 1050-1069. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.06.024>
- Cremers, S., Lyashchenko, A., Rai, A. J., Hayden, J., Dasgupta, A., Tsapepas, D. et Mohan, S. (2022). Challenged comparison of tacrolimus assays. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, 82(3), 246-250. <https://doi.org/10.1080/00365513.2022.2056858>
- Gant Kanegusuku, A. et Yeo, K. J. (2024). Is the automated Elecsys tacrolimus assay on the Roche cobas e 602 analyzer an acceptable replacement for a liquid chromatography-tandem mass spectrometry-based assay? *American Journal of Clinical Pathology*, 161(1), 97-106. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqad114>
- Haute Autorité de Santé. (2014). Test compagnon associé à une thérapie ciblée : définitions et méthode d'évaluation. *Février 2014 éd.*, Disponible à https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-2004/guide_meth_court_test_cpagnon_vd.pdf.
- Hetu, P. O., Robitaille, R. et Vinet, B. (2012). Successful and cost-efficient replacement of immunoassays by tandem mass spectrometry for the quantification of immunosuppressants in the clinical laboratory. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical & Life Sciences*, 883-884, 95-101. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2011.10.034>
- Kidney Disease Improving Global Outcomes. (2009). KDIGO Clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, 9 Suppl 3, S1-155. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x>
- Lemaitre, F., Monchaud, C., Woillard, J. B., Picard, N. et Marquet, P. (2020). [Summary of the recommendations of the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT) on the therapeutic drug monitoring of tacrolimus]. *Thérapie*, 75(6), 681-685. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.06.004>
- Liu, B., Geng, N., Zhao, H., Tao, Y., Hu, L., Huang, L. et Feng, Y. (2023). Development of UHPLC-MS/MS method for simultaneous determination of tacrolimus and sirolimus in human whole blood and comparisons with two immunoassays. *Biomedical Chromatography*, 37(2), e5538. <https://doi.org/10.1002/bmc.5538>

- Nelson, M., Kisler, T., Woodard, K. et Dasgupta, A. (2025). Technical Note: Experience of Implementing Tacrolimus Immunoassay on the Alinity i Analyzer in an Academic Medical Center: Small Percentage of Specimens Were Sent to Reference Laboratory for LC-MS/MS Analysis. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 55(2), 268-271. <https://www.annclinlabsci.org/content/55/2/268.long>
- Segeer, C., Shipkova, M., Christians, U., Billaud, E. M., Wang, P., Holt, D. W., Brunet, M., Kunicki, P. K., Pawiński, T., Langman, L. J., Marquet, P., Oellerich, M., Wieland, E. et Wallemacq, P. (2016). Assuring the Proper Analytical Performance of Measurement Procedures for Immunosuppressive Drug Concentrations in Clinical Practice: Recommendations of the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Immunosuppressive Drug Scientific Committee. *Therapeutic Drug Monitoring*, 38(2), 170-189. <https://doi.org/10.1097/ftd.0000000000000269>
- Shigematsu, T., Suetsugu, K., Yamamoto, N., Tsuchiya, Y. et Masuda, S. (2020). Comparison of 4 Commercial Immunoassays Used in Measuring the Concentration of Tacrolimus in Blood and Their Cross-Reactivity to Its Metabolites. *Therapeutic Drug Monitoring*, 42(3), 400-406. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000696>
- Strydom, A., Jacob, D., Pillay, T., Malahlela, R. et Currin, S. (2024). The measurement of immunosuppressive drugs by mass spectrometry and immunoassay in a South African transplant setting. *Practical Laboratory Medicine*, 42, e00440. <https://doi.org/10.1016/j.plabm.2024.e00440>
- Thongprayoon, C., Hansrivijit, P., Kovvuru, K., Kanduri, S. R., Bathini, T., Pivovarova, A., Smith, J. R. et Cheungpasitporn, W. (2020). Impacts of High Intra- and Inter-Individual Variability in Tacrolimus Pharmacokinetics and Fast Tacrolimus Metabolism on Outcomes of Solid Organ Transplant Recipients. *J Clin Med*, 9(7). <https://doi.org/10.3390/jcm9072193>
- Woodard, K., Kisler, T. et Dasgupta, A. (2024). Good correlation between tacrolimus concentrations using improved CMIA on the Alinity i analyzer and LC-MS/MS method from a reference laboratory but unexpected negative bias with another LC-MS/MS method from a different reference laboratory. *American Journal of Clinical Pathology*, 162(1), 2-6. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqae005>

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

