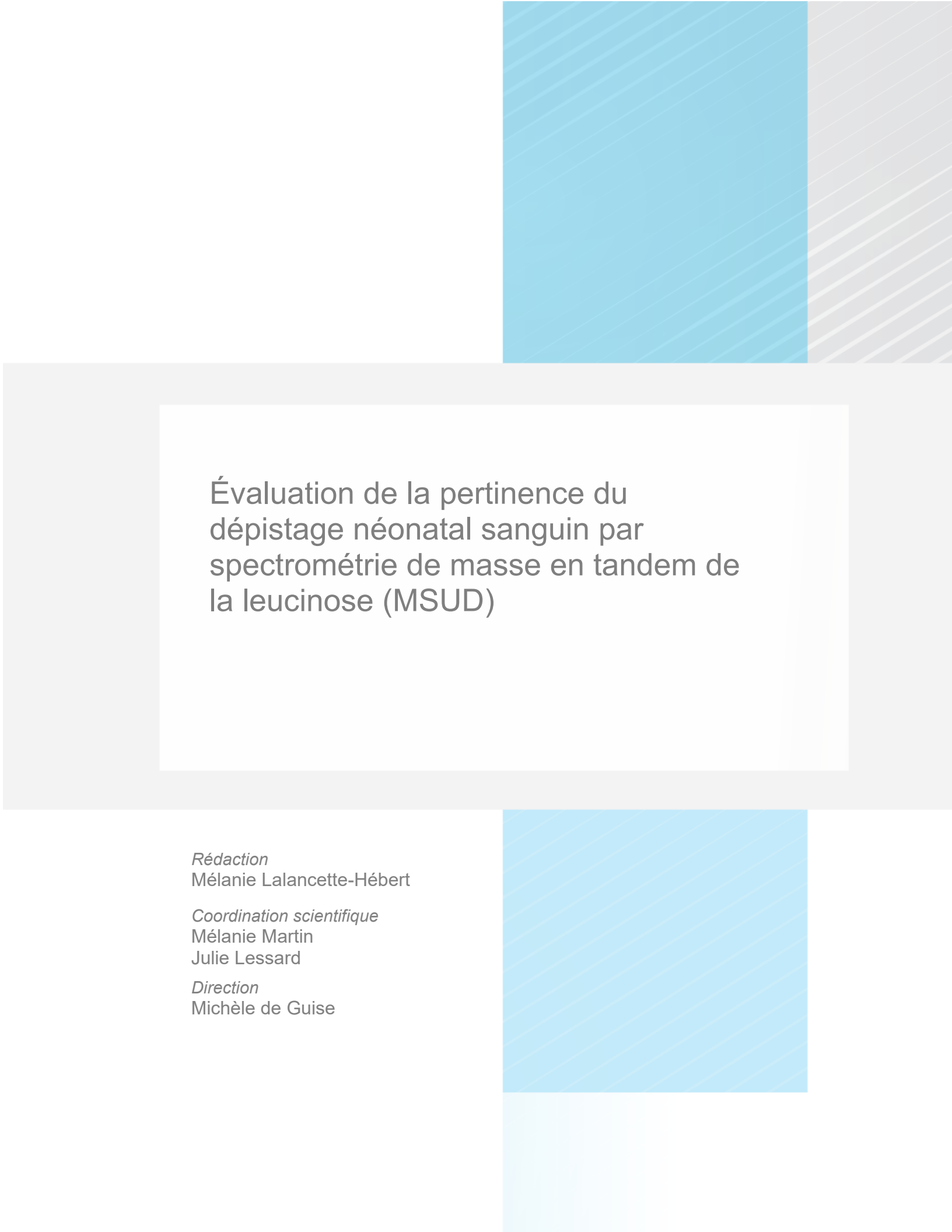


AVIS

Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem de la leucinose (MSUD)

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

Direction de l'évaluation et de la pertinence des
modes d'intervention en santé



Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem de la leucinose (MSUD)

Rédaction

Mélanie Lalancette-Hébert

Coordination scientifique

Mélanie Martin

Julie Lessard

Direction

Michèle de Guise

Le présent rapport a été présenté au Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) à ses réunions du 17 octobre 2019 et du 23 janvier 2020.

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

Membres de l'équipe de projet

Auteurs

Mélanie Lalancette-Hébert, Ph. D.
Ingeborg Blancquaert, Ph. D.
Joël Brabant, M. Sc.
Julie Brunet, Ph. D.
Maryse St-Louis, Ph. D.

Collaborateurs internes

Richard Bisailon, Ph. D.
Jean-François Boivin, M.D., D. Sc.
Wilber Deck, M.D., M. Sc.
Rania Saidi, M. Sc.

Coordonnatrices scientifiques

Julie Lessard, Ph. D.
Mélanie Martin, Ph. D.

Adjoint à la direction

Yannick Auclair, Ph. D.

Directrice

Michèle de Guise, M.D., FRCPC

Repérage d'information scientifique

Lysane St-Amour, M.B.S.I.

Gestion de l'information

Mike Benigeri, Ph. D.
José Perez, M. Sc.

Soutien administratif

Jacinthe Clusiau

Équipe de l'édition

Denis Santerre
Hélène St-Hilaire
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de
Littera Plus, révision linguistique
Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-87178-1 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2020

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem de la leucine (MSUD). Rapport rédigé par Mélanie Lalancette-Hébert. Québec, Qc : INESSS; 2020. 125 p.

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

Comité consultatif

Pour ce rapport, les membres du comité d'experts sont :

M. Pierre Allard, biochimiste clinique en génétique, CHU Sainte-Justine

M^{me} Caroline Barr, infirmière, Hôpital Fleurimont, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

M^{me} Marie-Hélène Bourdages, nutritionniste, CHU de Québec – Université Laval, CHUL

D^r Yves Giguère, médecin biochimiste, CHU de Québec – Université Laval

D^{re} Rachel Laframboise, généticienne médicale avec expertise en erreurs innées du métabolisme (clinique), CHU de Québec – Université Laval, CHUL

D^{re} Isabelle De Bie, médecin généticien et généticienne clinique moléculaire, directrice du programme de diagnostic prénatal et directrice clinique, laboratoire intégré de diagnostic moléculaire du Centre universitaire de santé McGill

M^{me} Jessica Le Clerc-Blain, conseillère en génétique, assistante de recherche au Centre de recherche du CHU Sainte-Justine

Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques

Présidence

D^{re} Ewa Sidorowicz, médecin interniste, directrice des services professionnels, Centre universitaire de santé McGill

Vice-présidence

D^{re} Claire Gagné, médecin de famille, médecin-conseil, pratiques cliniques et préventives, Direction régionale de santé publique de Montréal

Membres

D^r Paul Brassard, médecin en santé publique et médecine préventive, professeur agrégé, Département de médecine, Université McGill, chercheur clinicien, Division d'épidémiologie clinique, CUSM

D^{re} Nathalie Cormier, médecin de famille, GMF Harricana, adjointe à la directrice locale de programme, GMF-U Les Eskers

D^{re} Madeleine Durand, spécialiste en médecine interne, professeure agrégée de clinique, Centre de recherche du CHUM

M. Fabien Ferguson, conseiller en soins infirmiers GMF, GMF-R, GMF-U, Direction des soins infirmiers, CIUSSS de la Capitale-Nationale

M. Jason Robert Guertin, professeur adjoint, Département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine, Université Laval

D^r Michel Labrecque, médecin de famille, professeur émérite, Faculté de médecine, Département de médecine familiale et de médecine d'urgence, Université Laval

M^{me} Emmanuelle Lévesque, avocate et associée universitaire, Centre de génomique et politiques, Faculté de médecine, Département de génétique humaine, Université McGill

Représentants citoyens

M. Vincent Beaucher, Sherbrooke

M. Jean-François Gagnon, Québec

Comité de suivi

D^{re} Isabelle Noiseux, médecin de famille, directrice adjointe à la formation professionnelle, Fédération des médecins omnipraticiens du Québec

M. Guillaume Sillon, conseiller en génétique, CUSM, Association des conseillères et conseillers en génétique du Québec

M^{me} Geneviève Lafrance, nutritionniste, CIUSSS de l'Estrie, CHUS, Association des nutritionnistes cliniciens du Québec

D^r Marc Girard, interniste, directeur des services professionnels, CHU Sainte-Justine

D^{re} Alina Levtova, médecin généticien, CHUM, Association des médecins généticiens du Québec

D^{re} Fabienne Parente, médecin biochimiste et membre du Collège canadien des généticiens médicaux (CCGM), CHU Sainte-Justine, Association des médecins biochimistes du Québec

M^{me} Joanie Belleau, conseillère à la pratique à l'OIIQ, Ordre des infirmières et infirmiers du Québec

M^{me} Isabelle Tremblay, psychologue en neurodéveloppement et génétique, CHU Sainte-Justine, Ordre des psychologues du Québec

M^{me} Gail Ouellette, présidente-fondatrice du Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO), responsable du Centre d'information et de ressources en maladies rares du RQMO et conseillère génétique

D^r Dany Harvey, pédiatre, secrétaire du conseil d'administration de l'Association des pédiatres du Québec, Association des pédiatres du Québec

D^{re} Isabelle Mondou, conseillère en éthique clinique, Collège des médecins du Québec

Déclaration de conflits d'intérêts

Le **D^r Yves Giguère**, membre du comité consultatif en tant que médecin biochimiste, est également le directeur du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin (PQDNS).

La **D^{re} Fabienne Parente**, membre du comité de suivi en tant que médecin biochimiste et membre du Collège canadien des généticiens médicaux (CCGM), est également membre du Comité consultatif sur le dépistage néonatal sanguin et urinaire (PQDNSU).

M^{me} Gail Ouellette, membre du comité de suivi en tant que présidente-fondatrice du RQMO, est également responsable du Centre d'information et de ressources en maladies rares du RQMO et conseillère en génétique. Le RQMO a reçu des subventions et commandites de compagnies pharmaceutiques, mais aucune en lien avec l'une des maladies concernées par le dépistage néonatal.

M^{me} Geneviève Lafrance, membre du comité de suivi en tant que nutritionniste et membre de l'Association des nutritionnistes cliniciens du Québec, a reçu des honoraires de compagnies spécialisées en nutrition médicale pour des activités organisées en lien avec des maladies métaboliques héréditaires.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et la recommandation ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	VI
SIGLES ET ACRONYMES	XI
GLOSSAIRE	XIII
MANDAT	1
1. MÉTHODOLOGIE SOMMAIRE	3
1.1. Question décisionnelle	3
1.2. Questions d'évaluation	3
1.2.1. Question d'évaluation principale	3
1.2.2. Questions d'évaluation spécifiques.....	3
1.3. Démarche d'évaluation.....	3
1.3.1. Données issues de la littérature	3
1.3.2. Analyse économique	4
1.3.3. Données issues de processus de consultation	4
1.4. Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts	4
2. PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ	5
2.1. Étiologie.....	5
2.2. Épidémiologie	6
2.3. Présentation clinique	7
2.4. Moment de l'apparition des premiers symptômes et âge au diagnostic	10
2.4.1. Âge à l'apparition des premiers symptômes	10
2.4.2. Âge au diagnostic.....	11
2.5. Moment opportun	13
3. MODALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES	15
3.1. Modalités diagnostiques.....	15
3.2. Modalités de traitement et de suivi.....	16
3.2.1. Traitement en phase aiguë	16
3.2.2. Traitement chronique de la maladie.....	16
3.2.3. Suivi à long terme.....	17
3.3. Pronostic	18
4. PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE	21
4.1. Description des études primaires.....	21
4.1.1. Tests de dépistage	21
4.1.2. Faux négatifs et faux positifs.....	26
4.2. Résultats de performance	27
4.2.1. Sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive	27

4.2.2. Taux de référence et taux de détection.....	28
5. EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL.....	31
5.1. Devis d'étude et méthodologie.....	31
5.2. Issues cliniques.....	33
5.2.1. Mortalité.....	33
5.2.2. Stabilité métabolique et hospitalisations.....	33
5.2.3. Croissance.....	34
5.2.4. Atteintes neurocognitives, motrices et symptômes psychiatriques.....	34
6. INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL.....	37
7. STATUT DU DÉPISTAGE NÉONATAL AU NIVEAU INTERNATIONAL.....	38
8. ASPECTS ORGANISATIONNEL ET ÉCONOMIQUE.....	41
8.1. Revue de littérature sur les enjeux organisationnels.....	41
8.1.1. Viabilité et gouvernance des programmes de dépistage.....	41
8.1.2. Collecte de données.....	41
8.1.3. Trajectoire de soins.....	42
8.1.4. Délai avant l'obtention du résultat du dépistage.....	43
8.1.5. Communication du résultat du dépistage et coordination de la prise en charge.....	43
8.1.6. Impact du dépistage sur l'offre de services.....	44
8.1.7. Enjeux organisationnels du système de santé spécifiques à la leucinoase.....	44
8.2. Revue de la littérature économique.....	45
8.3. Modèle d'efficience.....	47
8.4. Analyse d'impact budgétaire.....	54
DISCUSSION.....	57
PROCESSUS DÉLIBÉRATIF ET RECOMMANDATION.....	66
RÉFÉRENCES.....	69
ANNEXE A.....	85
Méthodologie.....	85
ANNEXE B.....	93
Stratégie de repérage de la littérature scientifique.....	93
ANNEXE C.....	106
Processus de sélection de la littérature pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage de la leucinoase (MSUD).....	106
ANNEXE D.....	107
Raisons de l'exclusion des études non retenues pour l'évaluation de la performance, de l'efficacité et de l'innocuité du dépistage néonatal par MS/MS de la leucinoase.....	107
ANNEXE E.....	109
Modèle d'efficience.....	109
ANNEXE F.....	124
Analyse d'impact budgétaire.....	124

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Caractéristiques cliniques et biochimiques des quatre formes cliniques de la leucinose	9
Tableau 2	Âge au moment de l'apparition des symptômes des patients atteints de leucinose.....	10
Tableau 3	Âge au moment du diagnostic de patients atteints de leucinose	12
Tableau 4	Description des études primaires et des résultats du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la leucinose	23
Tableau 5	Données sur la performance du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la leucinose	29
Tableau 6	Caractéristiques des études retenues pour l'évaluation de l'efficacité du dépistage néonatal de la leucinose	32
Tableau 7	Décès rapportés d'après le mode de repérage.....	33
Tableau 8	Stabilité métabolique et hospitalisation	34
Tableau 9	Croissance score Z de la taille selon l'âge	34
Tableau 10	Développement cognitif, atteintes motrices et symptômes psychiatriques.....	35
Tableau 11	Prises de position en faveur du dépistage néonatal de la leucinose	38
Tableau 12	Évaluation du dépistage néonatal de la leucinose sans recommandation formelle	40
Tableau 13	Incidence cumulative des cas symptomatiques et asymptomatiques de la leucinose classique chez 32 patients	49
Tableau 14	Coûts annuels estimés pour le dépistage néonatal et le repérage clinique par secteur d'activité	50
Tableau 15	Nombre attendu de tests au regard de la population admissible et participant au dépistage néonatal sanguin de la MSUD au Québec.....	54
Tableau 16	Coûts liés au dépistage et à la prise en charge à court terme de la MSUD	55

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Désordre du catabolisme des acides aminés à chaînes ramifiées	6
Figure 2	Équation du ratio coût-efficacité incrémental	47
Figure 3	États modélisés et transitions.....	48
Figure 4	RCEI en fonction de l'horizon temporel.....	51
Figure 5	Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste	52
Figure 6	Courbe d'acceptabilité	52

RÉSUMÉ

Mandat

Les erreurs innées du métabolisme (EIM) sont des maladies métaboliques héréditaires rarement observées chez les nouveau-nés, qui sont causées par des variants dans un gène codant pour une enzyme ou un transporteur impliqué dans une voie métabolique. Le moment de l'apparition des symptômes et la sévérité des manifestations cliniques diffèrent selon les EIM, mais aussi selon les patients. Plusieurs EIM peuvent être prises en charge par l'ajustement de la diète, la prise de médicaments ou de suppléments ainsi que par la prévention d'un stress métabolique comme le jeûne. Le principal objectif du dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme est de repérer des nouveau-nés atteints d'une EIM avant l'apparition des symptômes et de les prendre en charge rapidement pour améliorer leur pronostic.

Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a mandaté l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) afin d'évaluer la pertinence d'ajouter le dépistage sanguin de neuf erreurs innées du métabolisme au programme de dépistage néonatal au Québec. Cet avis porte sur l'évaluation de la pertinence du dépistage de la leucine (*Maple Syrup Urine Disease* – MSUD).

Méthodologie

Afin d'évaluer la pertinence d'ajouter le dépistage de la leucine au programme québécois, une recherche exhaustive de la littérature scientifique, sans limitation quant au plan d'étude, a été réalisée. Des données contextuelles et expérientielles ont été recueillies auprès d'experts, de patients atteints d'EIM (ou de parents ou proches aidants de patients) et de citoyens. Des analyses économiques ont aussi été réalisées afin d'évaluer notamment le coût de l'implantation potentielle du dépistage de la leucine. L'élaboration de la recommandation à partir des preuves scientifiques et des données contextuelles et expérientielles a comporté plusieurs étapes de consultation et de validation.

Problématique de santé

La leucine est une maladie autosomique récessive résultant d'un déficit de l'activité du complexe enzymatique 2-cétoacide déshydrogénase de la chaîne ramifiée (BCKAD). Ce déficit cause l'accumulation des trois acides aminés essentiels à chaînes ramifiées (leucine, isoleucine et valine) dans le sang et les tissus. Cette accumulation a des effets toxiques principalement sur le plan neurologique. En Occident, la prévalence est estimée à 1 cas sur 140 000 naissances. Au Québec, la prévalence de la leucine est inconnue et, d'après les experts du comité consultatif sur le dépistage néonatal, plus d'une dizaine de patients sont actuellement suivis dans les centres de référence en maladies métaboliques.

La leucinoase se présente sous quatre formes cliniques : classique, intermédiaire, intermittente et thiamine sensible. La classification tient compte du niveau résiduel de l'activité enzymatique du complexe BCKAD et de l'âge au moment du diagnostic. La leucinoase classique, la plus répandue, est une forme sévère avec une présentation néonatale généralement pendant la première semaine de vie. Elle se caractérise par une odeur intense de sirop d'érable dans le cérumen et l'urine, le refus de s'alimenter, de la léthargie ainsi que des épisodes d'hypertonie musculaire. La survenue subséquente d'une encéphalopathie avec coma progressif et troubles neurologiques ainsi que de la détresse respiratoire peut entraîner le décès. Dans les autres formes de la leucinoase, les symptômes peuvent apparaître plus tardivement que dans la forme classique et ils sont généralement moins sévères. Toutes les formes de leucinoase peuvent entraîner des décompensations métaboliques et des troubles neurologiques lorsque le traitement n'est pas adéquat ou qu'une maladie intercurrente survient. D'après les experts du comité consultatif sur le dépistage néonatal, 85 % des patients québécois atteints de la leucinoase présentent la forme classique. Les autres patients sont atteints de la forme intermittente.

Les patients atteints de la leucinoase devront suivre un régime restrictif limitant l'apport d'un ou de plusieurs acides aminés essentiels, qui sont toxiques pour eux, tout au long de leur vie. Des cas de déficience intellectuelle ainsi que des problèmes moteurs sont observés chez les patients qui ont été pris en charge tardivement ou chez qui la concentration de leucine dans le sang n'est pas bien contrôlée. Sans diagnostic et traitement précoce, la survenue de complications à long terme semble inévitable. Plusieurs études démontrent d'ailleurs une corrélation négative entre le quotient intellectuel (QI) et la durée pendant laquelle la concentration de leucine est demeurée élevée chez un patient. Il a aussi été établi que l'incidence de troubles neuropsychiatriques est plus élevée chez les patients atteints de la leucinoase, et cela malgré une bonne adhésion au traitement, que chez des témoins non atteints.

Les patients atteints de la leucinoase classique, qui représentent plus de 75 % de tous les patients atteints de la leucinoase, développent des symptômes à 7,8 jours de vie en moyenne [2-15 jours] selon les données extraites de la littérature. Au Québec, de 80 à 90 % des patients auraient leur résultat de dépistage après l'apparition des symptômes, puisque ces résultats sont disponibles entre 10 et 13 jours de vie. La démarche diagnostique inclut le plus souvent le profil des acides aminés plasmatiques, la détection d'allo-isoleucine dans le sang et la détection de cétoacides dans l'urine.

Performance

Le dépistage de la leucinoase est fait par spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) à partir d'un échantillon de sang séché. La concentration de la leucine combinée à l'isoleucine constitue le marqueur principal (désigné par Xle). D'ailleurs, l'ensemble des quatorze études retenues pour l'évaluation de la performance s'en sont servi comme marqueur principal. La concentration de la valine (Val) peut aussi être utilisée. Les marqueurs secondaires incluent les ratios Xle/Ala, Xle/Phe et Val/Phe. L'utilisation de ces ratios vise à réduire le nombre de résultats faux positifs étant donné que, au moment de l'analyse par MS/MS, la leucine, l'isoleucine, l'allo-isoleucine et

l'hydroxyproline sont quantifiées ensemble. Une seule étude a utilisé un test de deuxième intention pour mesurer la concentration d'allo-isoleucine.

La sensibilité est de 100 % dans 11 études et de 50 % dans 1 étude. La spécificité rapportée de toutes les études de programme et les études pilotes répertoriées respecte les normes du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire (PQDNSU¹). Des cas de faux négatifs ont été repérés dans la littérature et ils étaient des formes intermédiaires ou intermittentes de la maladie. Les différents auteurs s'entendent pour dire qu'habituellement ces formes sont difficiles à détecter par dépistage néonatal. Le taux de référence respecte la norme du PQDNSU¹ dans les 12 études de programme et les études pilotes évaluées. Il a varié entre 0,46 et 13,99 nouveau-nés sur 100 000 participants.

Efficacité

Cinq études portant sur l'efficacité du dépistage néonatal de la leucinose ont été retenues, dont trois comportent des comparaisons formelles avec analyses statistiques. Cependant, toutes les études présentent des limites importantes. D'après une étude de registre, la proportion de patients avec une croissance normale est significativement plus grande dans le groupe chez qui la leucinose a été dépistée en période néonatale que dans le groupe de patients repérés d'après leurs signes cliniques. Deux études ont démontré que le dépistage néonatal diminue de façon significative le nombre de jours où un patient atteint de la leucinose a une concentration élevée de leucine plasmatique. Ce nombre serait, d'après plusieurs études, corrélé avec le développement cognitif. Une étude rapporte aussi que les enfants qui ont été repérés grâce au dépistage néonatal passent significativement moins de jours à l'hôpital que les enfants repérés cliniquement. Cependant, aucune étude n'a pu démontrer une diminution significative des troubles neurodéveloppementaux, de la récurrence des épisodes de décompensation métabolique ou des décès avec le dépistage néonatal.

Innocuité

Aucune étude comparative n'a été recensée concernant l'innocuité du dépistage néonatal de la leucinose, que ce soit sur le plan des risques physiques ou celui des risques psychosociaux. Le principal enjeu éthique et psychosocial du dépistage néonatal de la leucinose est la non-détection des formes intermittentes et de la plupart des formes intermédiaires de la maladie.

Aspects organisationnels et économiques

Aucune étude repérée n'a évalué le coût ni l'impact budgétaire du dépistage néonatal sanguin de la leucinose au Québec. Néanmoins, les différentes études économiques retenues, issues de la littérature, soit une étude canadienne, deux études américaines et une étude du Royaume-Uni, indiquent que le rapport entre le coût et l'efficacité de la stratégie de dépistage de la leucinose est avantageux selon les seuils d'efficience

¹ Normes 3.1 et 3.1.2 : la sensibilité du test de dépistage et la spécificité atteignent au moins 99 % et le taux de référence pour chacune des maladies métaboliques ciblées par le programme demeure inférieur à 35 sur 100 000 nouveau-nés.

habituellement acceptés. Plusieurs données cliniques utilisées dans ces différentes modélisations économiques ne correspondent pas à celles trouvées dans la littérature et elles pourraient ne pas être applicables au contexte québécois.

Afin d'évaluer l'efficacité du dépistage néonatal sanguin de la leucinose par MS/MS en comparaison avec le repérage d'après les signes cliniques, l'INESSS a utilisé un modèle de survie partitionné. La modélisation repose sur l'hypothèse que les résultats du dépistage seraient disponibles avant l'apparition des symptômes dans 9,4 % à 18,8 % des cas de leucinose classique dépistés. Certains autres nouveau-nés pourraient bénéficier d'un diagnostic plus rapide à la suite du dépistage néonatal mais, compte tenu du manque de données à cet égard, un tel avantage n'a pas pu être modélisé. La prise en charge précoce des personnes atteintes permettrait une diminution des coûts associés à la déficience intellectuelle et aux hospitalisations.

Sur un horizon temporel à vie et selon la perspective du système public de santé et des services sociaux, le ratio coût-efficacité incrémental (RCEI) du dépistage néonatal sanguin de la leucinose est évalué à 380 000 \$ par année de vie gagnée par rapport au repérage d'après les signes cliniques. Les résultats de l'analyse de sensibilité indiquent une probabilité de 80 % que le RCEI se situe entre 164 000 \$/AVG et 1 005 000 \$/AVG. Toutefois, à défaut de données robustes concernant l'efficacité, il s'agit d'une analyse exploratoire comportant un degré élevé d'incertitude.

De plus, l'ajout de la leucinose à la plateforme de dépistage néonatal sanguin pourrait entraîner des dépenses additionnelles de 2,2 M \$ sur 12,5 ans pour détecter un cas avant l'apparition des symptômes, et ce, avec l'incertitude soulignée quant à l'avantage clinique potentiel. En faisant varier la prévalence, le nombre annuel de naissances ainsi que divers intrants, les résultats de l'analyse de sensibilité de l'impact budgétaire montrent qu'il existe une probabilité de 80 % que les dépenses oscillent entre 2,2 M \$ et 3,4 M \$ pendant une période de temps suffisante pour dépister un cas de leucinose asymptomatique au moment où les résultats seraient disponibles.

Compte tenu de ce qui suit :

- la leucinose est une maladie très grave et les symptômes se présentent pendant la première semaine de vie dans la forme classique;
- au Québec, un patient atteint de la leucinose recevrait un diagnostic tous les deux ou trois ans. Les résultats du dépistage sont disponibles entre 10 et 13 jours, ce qui ne permet qu'à 10 à 20 % des nouveau-nés atteints de la leucinose d'obtenir le résultat du dépistage avant l'apparition de leurs symptômes. Un ajustement organisationnel d'envergure serait nécessaire pour obtenir plus de résultats de dépistage en temps opportun;
- la performance du test de dépistage respecte les normes établies par le MSSS, qui sont basées sur les données tirées de la littérature scientifique et adaptées au contexte québécois : entre 1 et 12 nouveau-nés par année pourraient être dirigés vers les centres de référence afin d'y entreprendre une démarche diagnostique. Compte tenu de l'urgence thérapeutique et des implications organisationnelles de

celle-ci, les experts ont suggéré que l'ajout d'un test validé de 2^e intention serait souhaitable advenant l'implantation du dépistage;

- il n'existe pas de preuves directes de l'efficacité du dépistage néonatal pour prévenir les décès et réduire la fréquence des épisodes de décompensation ou les troubles neurodéveloppementaux. Toutefois, le dépistage permettrait de réduire le nombre de jours où la concentration de la leucine plasmatique se trouve à des niveaux toxiques. Or, celle-ci serait corrélée avec la sévérité des atteintes cognitives;
- il en coûterait entre 2,2 M \$ et 3,4 M \$ sur 12,5 ans pour détecter un cas avant l'apparition des symptômes dans le contexte où les résultats seraient disponibles au Québec entre 10 et 13 jours après la naissance;
- les patients qui reçoivent les résultats du dépistage en temps opportun bénéficieraient possiblement du dépistage, mais les enjeux organisationnels ne permettent pas une implantation efficace du dépistage néonatal dans l'état présent de la pratique au Québec. En effet, les conditions actuelles ne permettent pas de maximiser les bénéfices avantages du dépistage sur le plan populationnel, d'optimiser l'utilisation des ressources et de réduire les risques.

L'INESSS *ne recommande pas* l'ajout du dépistage néonatal de la leucinose par spectrométrie de masse en tandem à la plate-forme sanguine du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire.

Toutefois, la pertinence du dépistage néonatal de la leucinose (MSUD) pourrait être réévaluée advenant des modifications sur le plan organisationnel du programme québécois de dépistage, comme l'amélioration des délais avant d'obtenir les résultats.

Cependant, cette recommandation ne minimise pas l'importance d'offrir une prise en charge appropriée aux personnes atteintes de cette maladie et de colliger davantage de données de manière prospective. De plus, la nécessité de créer un registre provincial sur les maladies rares a été soulevée par l'ensemble des personnes consultées pour documenter ces maladies et améliorer leur compréhension et leur traitement. Enfin, une meilleure information sur les différentes erreurs innées du métabolisme devrait être mise à la disposition des patients et des professionnels de la santé.

SUMMARY

Assessment of the relevance of tandem mass spectrometry-based newborn blood spot screening for maple syrup urine disease (MSUD)

Mandate

Inborn errors of metabolism (IEMs) are hereditary metabolic diseases rarely seen in newborns. They are caused by genetic variants in a gene that encodes an enzyme or transporter involved in a metabolic pathway. The timing of symptom onset and the severity of the clinical manifestations differ among IEMs, but also from patient to patient. Many IEMs can be managed by adjusting the patient's diet, using medications or supplements, and preventing metabolic stress, such as fasting. The primary objective of neonatal IEM screening is to identify newborns with an IEM before symptom onset and to manage them quickly to improve their prognosis.

The Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to assess the advisability of adding blood spot screening for nine inborn errors of metabolism to Québec's neonatal screening program. This report presents an assessment of the relevance of screening for maple syrup urine disease (MSUD).

Methodology

To assess the advisability of adding MSUD screening to the Québec program, we conducted an exhaustive scientific literature search, with no restrictions on study design. Contextual and experiential data were gathered from experts, IEM patients (or parents or caregivers of IEM patients), and members of the general public. In addition, economic analyses were performed to evaluate, among other things, the cost of the possible implementation of MSUD screening. Developing the recommendation from the scientific evidence and contextual and experiential data involved several consultation and validation steps.

Health problem

MSUD is an autosomal-recessive disorder due to insufficient branched-chain 2-ketoacid dehydrogenase (BCKAD) enzyme complex activity. This deficiency causes the accumulation of the three branched-chain essential amino acids (leucine, isoleucine and valine) in the blood and tissues. This accumulation has mainly neurological toxic effects. In the West, the prevalence is estimated at 1 case in 140,000 births. In Québec, the prevalence of MSUD is not known. According to the experts on the neonatal screening advisory committee, more than ten MSUD patients are currently being followed at the metabolic disease referral centres.

MSUD occurs in four clinical forms: classic, intermediate, intermittent and thiamine responsive. The classification takes into account the residual level of BCKAD complex enzyme activity and the age at the time of diagnosis. Classic MSUD, which is the most

common one, is a severe form with a neonatal presentation, usually during the first week of life. It is characterized by a strong odour of maple syrup in the cerumen and urine, refusal to feed, lethargy and episodes of muscle hypertonia. The subsequent occurrence of encephalopathy with progressive coma and neurological disorders, as well as respiratory distress, can lead to death. In the other forms of MSUD, symptoms may appear later than in the classic form and are usually less severe. All forms of MSUD can lead to metabolic decompensation and neurological disorders when the treatment is not adequate or when an intercurrent disease occurs. According to the experts on the neonatal screening advisory committee, 85% of Québec MSUD patients have the classic form. The other patients have the intermittent form.

MSUD patients must follow, throughout their lives, a restrictive diet that limits their intake of one or more of the essential amino acids that are toxic to them. Intellectual disability and motor problems are observed in patients who received late treatment or in whom the blood leucine level is not well controlled. If the disease is not diagnosed and treated early, the occurrence of long-term complications seems inevitable. As well, several studies show a negative correlation between intelligence quotient (IQ) and the length of time a patient's leucine concentration has remained elevated. It has also been established that the incidence of neuropsychiatric disorders is higher in patients with MSUD, despite good treatment adherence, than in non-MSUD controls.

Patients with classic MSUD, who account for more than 75% of all MSUD patients, develop symptoms at a mean age of 7.8 days [2-15 days] according to data from the literature. In Québec, it appears that, for 80 to 90% of patients, the screening result would be obtained after the onset of symptoms, as these results are available 10 to 13 days after birth. The diagnostic approach usually includes plasma amino acid profiling, detecting allo-isoleucine in the blood, and detecting ketoacids in the urine.

Performance

MSUD screening is performed by tandem mass spectrometry (MS/MS) using a dried blood sample. The primary marker is the concentration of leucine combined with isoleucine (referred to as Xle). In fact, all of the 13 studies selected for the purpose of evaluating the test's performance used it as the primary marker. The valine (Val) level can be used as well. The secondary markers include the Xle/Ala, Xle/Phe and Val/Phe ratios. The use of these ratios is aimed at reducing the number of false-positive results since leucine, isoleucine, allo-isoleucine and hydroxyproline are quantified together in the MS/MS analysis. Only one study used a second-tier test to measure the allo-isoleucine level.

The test's sensitivity was 100% in 10 studies and 50% in 1 study. The specificity reported in all the program and pilot studies identified meets the standards of the Québec Neonatal Blood and Urine Screening Program (PQDNSU). Cases of false negatives were found in the literature. They were caused by intermediate or intermittent forms of the disease. The various authors agree that these forms are usually difficult to detect by neonatal screening. The referral rate in the 13 program and pilot studies examined meets the PQDNSU1 standard. It ranged from 0.46 to 13.99 newborns per 100,000 participants.

Efficiency

Five studies on the efficiency of neonatal MSUD screening were selected, three of which involved formal comparisons with statistical analyses. However, all of the studies have important limitations. One registry study found that the proportion of patients with normal growth was significantly greater in the group in which MSUD was screened for during the neonatal period than in the group of patients identified from their clinical signs. Two studies showed that neonatal screening significantly decreases the number of days a patient with MSUD has an elevated plasma leucine level. Several studies suggest that this number correlates with cognitive development. One study also reports that children identified by neonatal screening spend significantly fewer days in hospital than children identified clinically. However, no study has been able to demonstrate a significant decrease in neurodevelopmental disorders, recurrent episodes of metabolic decompensation or deaths with neonatal screening.

Safety

No comparative studies concerning the safety of neonatal MSUD screening, either in terms of the physical or psychosocial risks, were found. The main ethical and psychosocial issues with neonatal MSUD screening is the non-detection of the intermittent forms and most of the intermediate forms of the disease.

Organizational and economic aspects

No study evaluating the cost or budget impact of neonatal blood spot screening for MSUD in Québec was found. Nevertheless, the different economic studies selected from the literature, namely, one Canadian study, two American studies and one study from the United Kingdom, indicate that the cost-effectiveness ratio for the MSUD screening strategy is advantageous, based on the generally accepted efficiency thresholds. Many of the clinical data used in these different economic models do not match those found in the literature and may not be applicable to the Québec context.

To evaluate the efficiency of neonatal blood spot screening for MSUD using MS/MS in comparison with identification based on clinical signs, the INESSS used a partitioned survival model. The modeling was based on the assumption that screening results would be available before the onset of symptoms in 9.4% to 18.8% of screened cases of classic MSUD. Some other newborns might benefit from an earlier diagnosis following neonatal screening, but because of the lack of data in this regard, such a benefit could not be modelled. Early management of affected individuals would reduce the costs associated with intellectual disability and hospitalization.

Over a lifetime time horizon and from the perspective of the public health and social services system, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for newborn blood spot screening for MSUD is estimated at \$380,000 per life-year gained compared to identification based on clinical signs. The results of the sensitivity analysis indicate an 80% probability that the ICER is between \$164,000/LYG and \$1,005,000/LYG. However, given the absence of robust efficacy data, this is an exploratory analysis with a high degree of uncertainty.

In addition, adding MSUD to the newborn blood spot screening platform could result in an additional \$2.2 million in expenditures over 12.5 years to detect one case before the onset of symptoms, bearing in mind the above-mentioned uncertainty regarding the potential clinical benefit. In varying the prevalence value, the annual number of births and various inputs, the results of the budget impact sensitivity analysis show that there is an 80% probability that the expenditures would range from \$2.2 million to \$3.4 million over a period of time long enough to detect one case of MSUD before symptom onset.

Given the following:

- MSUD is a very serious disease, and the symptoms of the classic form occur during the first week of life;
- In Québec, it appears that one patient with MSUD is diagnosed every 2 or 3 years. Screening results are available 10 to 13 days after birth, which means that the screening result would be obtained before the onset of symptoms for only 10 to 20% of newborns with the disease. A major organizational adjustment would be necessary in order to obtain more screening results in a timely manner;
- The screening test's performance meets the standards set by the MSSS, which are based on data taken from the scientific literature and adapted to the Québec context: 1 to 12 newborns per year could be referred to the referral centres for diagnostic procedures. Given the urgency of treatment and its organizational implications, the experts suggested that it would be desirable to add a validated second-tier test if screening were to be implemented;
- There is no direct evidence that neonatal screening is effective in preventing deaths or reducing the frequency of – episodes of decompensation or neurodevelopmental disorders. However, screening would reduce the number of days during which the plasma leucine concentration, which appears to correlate with the severity of cognitive impairment, is at a toxic level;
- It would cost \$2.2 million to \$3.4 million over 12.5 years to detect one case before the onset of symptoms, given that in Québec, the results are available 10 to 13 days after birth;
- Patients for whom the screening results are obtained in a timely manner would possibly benefit from screening, but the organizational issues do not permit an effective implementation of neonatal screening in the current state of practice in Québec. Indeed, the current conditions do not make it possible to maximize the benefits of screening at the populational level, optimize resource utilization or reduce the risks.

INESSS does not recommend adding neonatal MSUD screening using tandem mass spectrometry to the blood platform in the Québec Neonatal Blood and Urine Screening Program.

However, the relevance of neonatal MSUD screening could be reassessed should organizational changes be made to Québec's screening program, such as improving the turnaround times for results.

However, this recommendation does not downplay the importance of providing appropriate care to individuals with this disease and of prospectively collecting more data. Furthermore, the need to create a provincial rare diseases registry to document and improve the understanding and treatment of these diseases was raised by all those consulted. Lastly, better information on the different inborn errors of metabolism should be made available to patients and health professionals.

SIGLES ET ACRONYMES

Ala	Alanine
ADN	Acide désoxyribonucléique
AVG	Année de vie gagnée
BCAA	Acides aminés essentiels à chaînes ramifiées (<i>Branched-Chain Amino Acids</i>)
BCKA	Cétoacides à chaînes ramifiées (<i>Branched-Chain KetoAcids</i>)
BCKAD	2-cétoacide déshydrogénase de la chaîne ramifiée
<i>BCKDHA</i>	Gène codant la composante E1a de BCKAD
<i>BCKDHB</i>	Gène codant la composante E1b de BCKAD
CEC	Comité d'excellence clinique
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
<i>DBT</i>	Gène codant pour la composante E2 de BCKAD
DI	Déficiência intellectuelle
DLD	Gène codant pour la dihydrolipoamide déshydrogénase
DNPH	Dinitrophénylhydrazine
EIM	Erreur innée du métabolisme
ETMIS	Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
GC-MS/MS	Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse en tandem
IC95%	Intervalle de confiance à 95 %
Ile	Isoleucine
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
IVA	Acidurie isovalérique
LC-MS/MS	Chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem
Leu	Leucine
MMA	Acidurie méthylmalonique
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
MS/MS	Spectrométrie de masse en tandem
MSUD	Leucinose (<i>Maple Syrup Urine Disease</i>)
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
PA	Acidurie propionique
PAQTMMH	Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires

Phe	Phénylalanine
PQDNSU	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire
QI	Quotient intellectuel
RQMO	Regroupement québécois des maladies orphelines
RSSS	Réseau de la santé et des services sociaux
TDAH	Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité
Val	Valine
VPP	Valeur prédictive positive
Xle	Leucine et isoleucine combinées

GLOSSAIRE

Allèles

Formes alternatives d'un gène, qui diffèrent par la séquence des nucléotides qui composent l'acide désoxyribonucléique (ADN)².

Analyse coût-efficacité

Évaluation économique consistant à comparer différentes options, dans laquelle les coûts sont mesurés en unités financières et les résultats sont exprimés en unités naturelles (nombre de décès évités, nombre de cas évités, années de vie gagnées, par exemple). Définition inspirée du Glossaire en ETS [INESSS, 2018].

Année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ)

Le concept d'AVAQ combine durée de vie et qualité de vie dans une même mesure. Cet indicateur composé est calculé en estimant les années de vie restantes pour un patient soumis à une intervention particulière et en pondérant chaque année par un score de qualité de vie (sur une échelle de 0 à 1). Lorsque plusieurs interventions sont comparées, les gains (ou pertes) d'AVAQ peuvent être comparés aux coûts additionnels. Définition inspirée du National Institute for Health Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/Glossary>).

Autosome

Tout chromosome autre qu'un chromosome sexuel; les humains ont 22 paires d'autosomes².

Décompensation métabolique

Rupture de l'équilibre métabolique, qui entraîne une altération généralement rapide de l'état de santé et qui survient au cours de l'évolution d'une maladie jusque-là latente ou bien tolérée en raison de mécanismes de compensation homéostatiques ou de suppléance².

Génotype

Constitution génétique d'un individu ou, par extension, allèles hérités pour un ou plusieurs gènes spécifiques².

Hétérozygote

Individu qui a hérité de deux allèles différents pour un gène donné².

Mode de transmission autosomique récessif

Mode de transmission héréditaire de maladies génétiques qui ne se manifestent que si la personne possède deux variants génétiques pathogènes pour un gène donné situé sur un autosome, soit un variant pathogène hérité de chacun de ses parents².

² Définition proposée par les auteurs.

Phénotype

Ensemble de caractéristiques biochimiques, physiologiques ou physiques d'un individu résultant de l'interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux².

Porteur

Personne qui est hétérozygote pour un variant génétique pathogène associé à une maladie généralement transmise d'après un mode de transmission autosomique récessif. Dans ce cas, le porteur ne présente pas la maladie, mais il peut transmettre le variant génétique à sa descendance².

Sensibilité

Caractéristique de la performance d'un test, qui se définit comme la proportion des personnes qui ont un résultat de test positif parmi les malades; elle se calcule ainsi : $[\text{vrais positifs} \div (\text{vrais positifs} + \text{faux négatifs})]$ [INESSS, 2018].

Spécificité

Caractéristique de la performance d'un test, qui se définit comme la proportion des personnes qui ont un résultat de test négatif parmi les non-malades; elle se calcule ainsi : $[\text{vrais négatifs} \div (\text{vrais négatifs} + \text{faux positifs})]$ [INESSS, 2018].

Taux de détection

Proportion des nouveau-nés qui ont reçu un diagnostic découlant du dépistage néonatal. Il se calcule en divisant le nombre de nouveau-nés chez qui un diagnostic a été confirmé à la suite du dépistage par le nombre total de nouveau-nés qui ont participé au dépistage².

Taux de référence

Proportion des nouveau-nés qui ont eu un résultat de dépistage anormal et qui ont été référés en vue d'une démarche diagnostique. Il se calcule en divisant le nombre de nouveau-nés référés par le nombre total de nouveau-nés qui ont participé au dépistage².

Test de deuxième intention

Test complémentaire effectué lorsque le test initial s'est révélé positif, et généralement effectué sur le même prélèvement, dans le but de discriminer entre plusieurs maladies ou de réduire le nombre de nouveau-nés référés pour un bilan diagnostique².

Valeur prédictive positive

Caractéristique de la performance d'un test, qui se définit comme la proportion des personnes qui ont la maladie parmi celles qui ont un résultat positif à un test; elle se calcule ainsi : $[\text{vrais positifs} \div (\text{vrais positifs} + \text{faux positifs})]$ [INESSS, 2018].

Variant génétique

Altération dans la séquence des nucléotides qui composent l'ADN, qui peut être bénigne, pathogène ou de signification clinique inconnue. Le terme « variant génétique pathogène » tend à remplacer le terme « mutation »².

MANDAT

Les erreurs innées du métabolisme (EIM) sont des maladies métaboliques héréditaires rarement observées chez les nouveau-nés (prévalence de 1 sur 10 000 à 1 sur 1 000 000) [Millington, 2002], mais leur prévalence collective est élevée (1 sur 800) [Mak *et al.*, 2013]. Les EIM sont causées par des variants génétiques dans un gène codant pour une enzyme ou un transporteur impliqué dans une voie métabolique.

L'accumulation ou la carence de métabolites qui en résulte peut avoir des conséquences critiques pour les fonctions de divers organes, voire entraîner le décès. Le moment de l'apparition des symptômes et la sévérité des manifestations cliniques diffèrent selon les EIM, mais aussi d'un patient à l'autre [Saudubray *et al.*, 2016].

Le principal objectif du dépistage néonatal des EIM est de repérer des nouveau-nés atteints d'une avant l'apparition des symptômes et de les prendre en charge rapidement pour améliorer leur pronostic [Hinton *et al.*, 2016]. L'introduction de la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) dans les années 1990 a permis de détecter plusieurs métabolites à partir d'un même prélèvement sanguin sur un papier buvard [Mak *et al.*, 2013]. La MS/MS mesure la masse de ces métabolites et de leurs fragments. Après une ionisation, ceux-ci sont séparés, identifiés et quantifiés sur la base du rapport de leur masse moléculaire sur leur charge. Les EIM sont caractérisées, selon la maladie, par les niveaux problématiques de certains métabolites. Dans le cadre du dépistage néonatal des EIM, le protocole le plus fréquemment appliqué est l'analyse commune du profil des acides aminés et des acylcarnitines [AETMIS, 2007].

Au Québec, le dépistage néonatal, mis en place en 1969, est aujourd'hui fait dans le cadre du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire (PQDNSU). Un cadre de référence présente l'offre de service du dépistage néonatal au Québec et certaines particularités du dépistage comme les maladies dépistées, les normes de performance³ à respecter pour les tests de dépistage et la structure organisationnelle [MSSS, 2018].

Tous les nouveau-nés qui naissent au Québec et qui sont admissibles au régime québécois d'assurance maladie peuvent bénéficier du dépistage néonatal.

Un prélèvement sanguin est réalisé aux fins du dépistage par le personnel infirmier ou la sage-femme lorsque le bébé a entre 24 et 48 heures de vie, et il est déposé sur un papier buvard aux fins du dépistage. Le CHU de Québec est le centre fiduciaire désigné pour le dépistage néonatal sanguin⁴. Ce centre traite et analyse tous les prélèvements

³ Trois normes sont rapportées dans cet avis, soit la norme 3.1. pour la sensibilité et la spécificité qui doivent atteindre 99 %, la norme 3.5. pour le taux de référence en confirmation diagnostique qui doit être inférieur à 3,5/10 000 pour les maladies ciblées par le programme et la norme 3.6. pour le taux de référence des maladies non ciblées, qui doit demeurer inférieur à 1/10 000.

⁴ Centre hospitalier qui héberge le laboratoire où sont réalisés les tests de dépistage sur sang séché et qui est également responsable de fournir le matériel nécessaire pour les prélèvements aux centres d'accouchement et aux maisons de naissance du Québec en plus de gérer le fonctionnement et la collecte d'information concernant le dépistage.

sanguins pour le dépistage néonatal au Québec. Si un test de dépistage présente un résultat positif (ou anormal), le patient est orienté vers l'un des quatre centres de référence⁵ pour une évaluation diagnostique et une prise en charge [MSSS, 2018]. Dans certains cas de maladies pour lesquelles le traitement consiste en un régime restreint en protéines, en lipides ou en glucides, le Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH) peut fournir aux patients les produits nutritionnels thérapeutiques qui leur sont prescrits [MSSS, 2019c].

En 2013, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) avait mandaté l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour évaluer la pertinence d'élargir l'offre de dépistage néonatal [INESSS, 2013]. L'INESSS avait à ce moment recommandé l'ajout de maladies en trois vagues successives. En 2017, le MSSS a mandaté l'INESSS à nouveau afin qu'il réévalue la pertinence de dépister spécifiquement certaines erreurs innées du métabolisme. L'INESSS a d'abord évalué la pertinence du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de sept EIM détectées sur la plateforme urinaire⁶. Il devait ensuite évaluer la pertinence du dépistage néonatal sanguin de neuf autres EIM. Le présent avis porte donc sur la pertinence du dépistage néonatal sanguin de la leucinoase (MSUD).

⁵ Les quatre centres de référence au Québec sont : le CHU de Québec – Université Laval, le CIUSSS de l'Estrie – CHUS, le Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine et le Centre universitaire de santé McGill (CUSM).

⁶ Ces sept avis sur le déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase, l'hyperargininémie, le syndrome du triple H, la citrullinémie de type I et de type II, l'acidémie méthylmalonique et l'acidémie propionique ont été publiés en septembre 2019 sur le site Web de l'INESSS (Dépistage des erreurs innées du métabolisme, disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/depistage-des-erreurs-innees-du-metabolisme.html>).

1. MÉTHODOLOGIE SOMMAIRE

La méthodologie complète est présentée à l'[annexe A](#).

1.1. Question décisionnelle

Devrait-on implanter le dépistage néonatal sanguin de la leucinose au programme québécois de dépistage néonatal?

1.2. Questions d'évaluation

1.2.1. Question d'évaluation principale

Est-ce que le dépistage néonatal sanguin de la leucinose est pertinent?

1.2.2. Questions d'évaluation spécifiques

1. Quelle est la problématique de santé entourant la leucinose?
2. Est-ce possible de repérer précocement les patients atteints de la leucinose et d'intervenir plus efficacement que sans dépistage, et de façon sécuritaire?
 - a. Est-ce que le test de dépistage de la leucinose est performant?
 - b. Est-ce que le dépistage de la leucinose est efficace?
 - c. Est-ce que le dépistage de la leucinose entraîne des effets indésirables?
3. Quels sont les enjeux éthiques liés au dépistage néonatal de la leucinose?
4. Quel est l'impact sur le système de santé de l'ajout de la leucinose au programme québécois de dépistage néonatal?

1.3. Démarche d'évaluation

L'évaluation de chacune des maladies était basée sur la problématique de la maladie, la performance du test de dépistage néonatal sanguin, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal ainsi que sur des enjeux organisationnels, économiques et éthiques du dépistage néonatal sanguin.

1.3.1. Données issues de la littérature

- Recherche documentaire exhaustive pour les paramètres associés à la performance du test, à l'efficacité et à l'innocuité du dépistage de même qu'aux aspects économique et organisationnel ([annexe A](#)).
- Évaluation du risque de biais des études portant sur l'efficacité du dépistage, qui est rapporté de manière qualitative dans le document ([annexe A](#)).
- Extraction et synthèse des données (certains paramètres sur la performance ont été calculés à partir de données disponibles) ([annexe A](#)).

1.3.2. Analyse économique

- Un modèle économique a été développé par l'INESSS. Une analyse de l'efficacité visant l'évaluation du ratio coût-efficacité selon la perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux a été réalisée ([annexe E](#)).
- Une analyse d'impact budgétaire potentiel ([annexe F](#)) a également été réalisée pour évaluer les répercussions financières de l'implantation du dépistage néonatal de la leucémie.

1.3.3. Données issues de processus de consultation

Les données contextuelles et expérientielles ont été obtenues auprès des parties prenantes par l'entremise ([annexe A](#)) :

- d'un comité consultatif;
- de consultations auprès de représentants d'associations de patients;
- de la consultation de patients, parents et proches aidants;
- de la consultation de citoyens;
- d'un comité de suivi.

1.4. Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts

La délibération relative à l'implantation du dépistage néonatal de la leucémie s'est déroulée en deux phases. Lors d'une première rencontre, les membres du comité d'excellence clinique (CEC) ont pu apprécier l'ensemble de la preuve scientifique disponible dans la littérature et, en vue d'une prise de décision éclairée, statué sur la pertinence d'examiner davantage les enjeux de l'implantation, de produire un modèle économique pour l'analyse de l'efficacité et de procéder à une analyse d'impact budgétaire. L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété à l'aide d'une grille multicritère pour guider le processus de délibération en vue de l'élaboration de la recommandation par les membres du CEC.

Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités⁷ ont déclaré leurs conflits d'intérêts ou de rôles; ils sont précisés dans les pages liminaires du présent avis. Les conflits d'intérêts et de rôles déclarés par les membres des comités consultatif et de suivi ont été évalués et jugés acceptables par rapport à l'objet de l'évaluation et au mandat qui leur est confié; ainsi, cela n'a pas empêché leur participation. Les intérêts et rôles indirects ont été divulgués à l'ensemble des membres du comité.

⁷ La liste des membres des comités est présentée dans les pages liminaires de cet avis.

2. PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ

Plus de 40 sources d'information ont été consultées pour documenter la problématique de santé de la leucinoïse⁸, dont le chapitre portant sur les acidémies organiques de l'ouvrage *Inborn Metabolic Diseases* de Saudubray [Schiff *et al.*, 2016], les sites Web d'Orphanet [2014] et d'*Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) [2018], une revue de Strauss et ses collaborateurs [2013] tirée de *GeneReviews*, des lignes directrices nutritionnelles [Frazier *et al.*, 2014], quelques études rétrospectives de cas cliniques [Kenneson *et al.*, 2018; Abi-Wardé *et al.*, 2017; De Castro-Hamoy *et al.*, 2017; Couce *et al.*, 2015; Herber *et al.*, 2015; Quental *et al.*, 2010] et des données propres au Québec [PAQTMMH, 2017; INESSS, 2013; Clarke *et al.*, 1976].

2.1. Étiologie

La leucinoïse est un désordre du catabolisme des trois acides aminés essentiels à chaînes ramifiées (BCAA) : la leucine, l'isoleucine et la valine. Ce désordre est transmis de manière autosomique récessive. Il résulte d'un déficit de l'activité du complexe enzymatique 2-cétoacide déshydrogénase de la chaîne ramifiée (BCKAD). Ce complexe amorce une des premières étapes irréversibles de la catalyse des trois acides aminés à chaînes ramifiées, qui mène ultimement à la production d'acétyl-CoA et de succinyl-CoA (figure 1). Le déficit en BCKAD cause l'accumulation des BCAA dans le plasma sanguin et les tissus ainsi que de cétoacides à chaînes ramifiées (BCKA) dans l'urine [Schiff *et al.*, 2016; Strauss *et al.*, 2013].

Le complexe BCKAD est formé de quatre sous-unités codées par quatre gènes différents : *BCKDHA*, *BCKDHB*, *DBT* et *DLD* [OMIM, 2018; Strauss *et al.*, 2013]⁹. À ce jour, 190 variants dans ces différents gènes ont été rapportés, dont environ 55 % seraient des variants pathogéniques ou potentiellement pathogéniques [NCBI, 2019; Blackburn *et al.*, 2017]¹⁰. Aucun variant pathogénique n'est fréquemment observé dans la population en général [Strauss *et al.*, 2013; Edelman *et al.*, 2001; Fisher *et al.*, 1991].

Une corrélation entre la sévérité des signes cliniques et le génotype n'a pu être clairement démontrée. Plusieurs études récentes se sont intéressées aux différents variants qui peuvent être observés chez les patients sans pour autant qu'une corrélation

⁸ Plusieurs termes sont utilisés pour désigner la maladie, soient leucinoïse, maladie du sirop d'érable, maladie des urines à odeur de sirop d'érable, MSUD, déficit en 2-cétoacide déshydrogénase des chaînes ramifiées, déficit en BCKD, déficit en BCKDH ou cétoacidurie à chaînes ramifiées.

⁹ Références multiples : OMIM : n° 248 600, *608 348 (E1 α), *248 611 (E1 β), *248 610 (E2), ORPHA : 511 [Orphanet, 2019; OMIM, 2018].

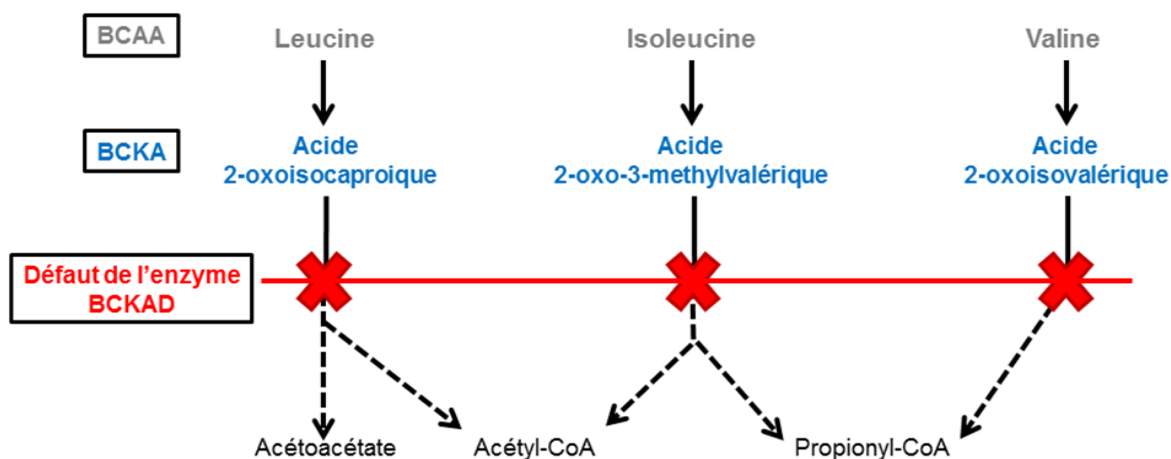
¹⁰ Sur la base des analyses génétiques, on distingue différents types de leucinoïse [Strauss *et al.*, 2013]. Des variants pathogéniques dans le gène *BCKDHA*, codant pour la sous-unité E1a, mènent à la leucinoïse de type 1 A; dans le gène *BCKDHB* codant pour la sous-unité E1b mènent à la leucinoïse de type 1 B; et dans le gène *DBT* codant pour la sous-unité E2 mènent à la leucinoïse de type 2.

directe entre le génotype et le phénotype soit observée [Abiri *et al.*, 2019; Imtiaz *et al.*, 2017].

La leucine classique serait plus souvent associée à des variants dans le gène *BCKDHA*, quoique des variants dans les gènes *BCKDHB* et *DBT* peuvent aussi causer cette forme [OMIM, 2018]. Les signes cliniques des patients avec le même génotype peuvent également présenter des différences considérables. En effet, pour les individus chez qui l'activité enzymatique résiduelle est limitée, la présentation clinique dépend d'un grand nombre de facteurs comme le taux de croissance, l'apport calorique, la qualité et la quantité de protéines alimentaires ingérées, la fréquence et la sévérité de maladies intercurrentes de même que l'âge aux épisodes de décompensation métabolique [Strauss *et al.*, 2013].

La dernière sous-unité du complexe BCKAD est codée par le gène *DLD*. Les variants pathogènes dans ce gène causent un phénotype très différent¹¹ de celui observé dans les cas de leucine classique, intermédiaire et intermittente qui seront abordées dans cet avis [OMIM, 2018; Blackburn *et al.*, 2017; Schiff *et al.*, 2016; Burrage *et al.*, 2014; Strauss *et al.*, 2013].

Figure 1 Désordre du catabolisme des acides aminés à chaînes ramifiées



Source : Adapté du New England Consortium of Metabolic Programs (<https://newenglandconsortium.org/for-professionals/acute-illness-protocols/organic-acid-disorders/maple-syrup-urine-disease-msud/>).

Sigles : BCAA : *Branched-Chain Amino Acids* (acides aminés à chaînes ramifiées); BCKA : *Branched-Chain KetoAcid* (cétoacides à chaînes ramifiées); BCKAD : 2-cétoacide déshydrogénase de la chaîne ramifiée.

2.2. Épidémiologie

La prévalence à la naissance de la leucine varie entre 1 cas sur 120 000 et 1 cas sur 1 million d'après la méthode de dépistage [Schiff *et al.*, 2016; Orphanet, 2014]. Pour le dépistage néonatal par spectrométrie de masse en tandem (MS/MS), la prévalence serait de 1 cas sur 84 034 individus à l'échelle mondiale et de 1 cas sur 140 845 en Occident [Moorthie *et al.*, 2014]. Au Canada, d'après les sources, la prévalence varie

¹¹ Une acidose lactique, une élévation d' α -kétooglutarate et de BCKA dans l'urine ainsi que la présence de pyruvate et d'alanine dans le plasma sont retrouvées.

entre 1 cas sur 185 000 et 1 cas sur 250 000 naissances [NSO, 2018; Clarke *et al.*, 1976]. Une prévalence plus élevée de la leucinoase a été remarquée dans les populations du Moyen-Orient, allant de 1 cas sur 15 816 à 1 cas sur 56 416 naissances [Alfadhel *et al.*, 2017; Al-Jasmi *et al.*, 2016; Hassan *et al.*, 2016; Al Hosani *et al.*, 2014]. C'est aussi le cas de la population mennonite de Pennsylvanie où la prévalence est de 1 cas sur 176 à 1 cas sur 380 nouveau-nés [OMIM, 2018; NORD, 2017; Schiff *et al.*, 2016]. Dans cette population isolée, un variant spécifique dans *BCKDHA* (p.393Y>N (c.1312T>A)) est observé à une haute fréquence [Strauss *et al.*, 2013; Fisher *et al.*, 1991]. Le taux de porteurs a été estimé à 1 sur 10 individus chez les mennonites de la Pennsylvanie [NORD, 2017; Strauss *et al.*, 2013].

Au Québec, 15 patients atteints de la leucinoase seraient inscrits au Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH). D'après le rapport annuel 2016-2017, près de la moitié de ces patients sont âgés de 18 ans et plus [PAQTMMH, 2017].

2.3. Présentation clinique

La leucinoase se présente sous quatre formes cliniques : classique, intermédiaire, intermittente et thiamine sensible [Frazier *et al.*, 2014]. Les premiers cas de la forme classique de la leucinoase ont été décrits en 1954 chez une fratrie de quatre individus atteints qui ont tous présenté des symptômes vers une semaine de vie et qui sont décédés à l'âge de trois mois [Puckett *et al.*, 2010]. Les formes intermittente, intermédiaire et thiamine sensible ont été décrites au cours des années 1960 et 1970 [OMIM, 2018].

La forme clinique de la leucinoase ainsi que la sévérité de la présentation clinique peuvent être tributaires de plusieurs facteurs. L'activité enzymatique résiduelle du complexe BCKAD, la concentration maximale d'acides aminés à chaînes ramifiées dans le sang et l'âge au diagnostic sont souvent employés pour classer les formes de la leucinoase. Les caractéristiques des quatre formes cliniques sont décrites au tableau 1.

- La forme classique néonatale sévère, la plus répandue, se caractérise par une odeur intense de sirop d'érable dans le cérumen et l'urine, de la léthargie, des épisodes d'hypertonie musculaire avec opisthotonos¹² et des mouvements de boxe et de pédalage. Une encéphalopathie, un coma progressif, des troubles neurologiques graves ainsi que de la détresse respiratoire peuvent aussi survenir et entraîner le décès [Schiff *et al.*, 2016; Strauss *et al.*, 2013].
- La forme intermédiaire est une version moins sévère et plus tardive de la forme classique. Cependant, les enfants peuvent présenter un retard de croissance et de développement. Les enfants atteints de cette forme présentent des troubles gastriques et neurologiques non spécifiques et ils demeurent habituellement sans diagnostic précis jusqu'au jour où ils ont une décompensation métabolique avec

¹² L'opisthotonos résulte d'une contraction généralisée des muscles, surtout des muscles extenseurs du cou et de la colonne vertébrale, de sorte que le corps est incurvé vers l'arrière.

coma. Ils sont vulnérables aux mêmes séquelles neurologiques que ceux atteints de la forme classique s'ils ne reçoivent pas le traitement approprié [Schiff *et al.*, 2016; Strauss *et al.*, 2013].

- La forme intermittente se caractérise par des symptômes plus tardifs souvent déclenchés par un stress métabolique (infections et fièvre, ingestion importante de protéines, jeûne, déshydratation). Entre les épisodes de décompensation, les patients se portent bien [Schiff *et al.*, 2016; Strauss *et al.*, 2013]. Cette forme serait possiblement sous-diagnostiquée [Orphanet, 2014].
- La forme thiamine sensible est très rare et son existence ne fait pas consensus auprès des experts [Strauss *et al.*, 2013]. Cette forme serait liée à des variants pathogéniques du gène *DBT* [Burrage *et al.*, 2014; Strauss *et al.*, 2013].

Comme le jeûne, une maladie intercurrente ou un stress catabolique peuvent aussi précipiter la survenue des signes cliniques, la distinction entre les formes intermédiaire et intermittente est difficile *a priori*. De ce fait, certains auteurs distinguent seulement la forme classique d'une forme modérée [Couce *et al.*, 2015].

Tous les patients atteints de la leucinoïse sont à risque de subir des épisodes récurrents de décompensation métabolique en présence de facteurs déclenchants, peu importe le niveau de l'activité enzymatique de leur complexe BCKAD [Strauss *et al.*, 2013].

Des complications neurologiques (atrophie cérébrale, démyélinisation) et le décès peuvent aussi survenir à la suite d'une décompensation [Schiff *et al.*, 2016; Strauss *et al.*, 2013]. Toutefois, d'après l'activité de son complexe enzymatique, un patient sera plus ou moins vulnérable aux complications liées à l'encéphalopathie, à l'œdème cérébral et aux troubles mentaux [Strauss *et al.*, 2013].

Les symptômes cliniques de la leucinoïse présentent des similitudes avec ceux de l'acidurie isovalérique (IVA), l'acidurie propionique (PA) et l'acidurie méthylmalonique (MMA). Des atteintes cutanées (desquamation superficielle, alopecie) et des ulcères de la cornée peuvent être observés, tout comme chez les patients souffrant de PA ou de MMA. De plus, contrairement aux patients atteints d'IVA, de PA ou de MMA, les patients atteints de la leucinoïse ne présentent pas d'acidose métabolique et peu ou pas d'hyperammoniémie [Schiff *et al.*, 2016].

Tableau 1 Caractéristiques cliniques et biochimiques des quatre formes cliniques de la leucinose

Forme clinique	Âge à l'apparition des symptômes	Caractéristiques cliniques	Caractéristiques biochimiques	Activité du complexe BCKAD	Gènes impliqués
Classique (~ 75 %)	Néonatale (3-7 jours)	- À 12 h : odeur de sirop d'érable du cérumen - À 2-3 j : refus de boire, irritabilité, cétonurie - À 4-5 j : encéphalopathie, léthargie, opisthotonos, dystonie focalisée, odeur de sirop d'érable dans l'urine - À 7-10 j : coma, détresse respiratoire	- Concentration élevée : - des BCAA plasmatiques, y compris l'allo-isoleucine (12-24 h) - des BCKA urinaires - Test DNPH positif (> 48 h)	0-2 %	<i>BCKDHA*</i> ; <i>BCKDHB</i> ; <i>DBT</i>
Intermédiaire [†]	Variable (~ 5 mois à 7 ans)	- Odeur de sirop d'érable du cérumen (> 12 h) - Irritabilité - Encéphalopathie - Hypotonie majeure - Retard de développement - Déficiência intellectuelle - Atrophie cérébrale	Semblable à la forme classique, moins sévère	3-30 %	<i>BCKDHA</i> ; <i>BCKDHB</i> ; <i>DBT</i> 1 cas <i>PPM1K</i>
Intermittente [†]	Variable	- Croissance et développement normaux pendant la petite enfance et l'enfance - Épisodes de décompensation métabolique en situation de stress	- Niveau normal des BCAA en l'absence de symptômes - Semblable à la forme classique en cas de maladie	5-20 %	<i>BCKDHA</i> ; <i>BCKDHB</i> ; <i>DBT*</i>
Thiamine sensible (forme rare)	Variable	Semblable au phénotype intermédiaire	Amélioration de la tolérance à la leucine et du profil biochimique avec un traitement à la thiamine	2-40 %	<i>DBT*</i>

Sources : OMIM, 2018; Blackburn *et al.*, 2017; NORD, 2017; Schiff *et al.*, 2016; Orphanet, 2014; Strauss *et al.*, 2013; Fingerhut, 2009; Skvorak, 2009.

Sigles : BCAA : *Branched-Chain Amino Acids* (acides aminés à chaînes ramifiées); BCKA : *Branched-Chain KetoAcid* (cétoacides à chaînes ramifiées); BCKAD : 2-cétoacide déshydrogénase de la chaîne ramifiée; DNPH : dinitrophénylhydrazine; h : heure; j : jour.

* Variant prédominant

† Pas toujours détectable avec le dépistage néonatal

2.4. Moment de l'apparition des premiers symptômes et âge au diagnostic

2.4.1. Âge à l'apparition des premiers symptômes

Onze études ont été repérées afin d'estimer l'âge à l'apparition des symptômes des cas de leucinose repérés d'après les signes cliniques ou au moment d'un dépistage néonatal (tableau 2). Les premiers symptômes rapportés par les auteurs sont une odeur de sirop d'érable, une encéphalopathie et des convulsions. Ils sont toutefois précédés de symptômes moins spécifiques comme de la léthargie et le refus de s'alimenter. En se basant sur les études où l'âge à l'apparition des symptômes était disponible pour chaque nouveau-né, l'âge moyen à l'apparition des premiers symptômes est de 7,8 jours [2-15 jours] pour la forme néonatale. Les premiers symptômes sont apparus en moyenne à 376,4 jours [45-1 460 jours] dans les cas de leucinose intermittente ou intermédiaire. Dans les cas de leucinose classique, les symptômes seraient généralement survenus avant l'obtention du résultat du test de dépistage.

Tableau 2 Âge au moment de l'apparition des symptômes des patients atteints de leucinose

Étude, pays	Mode de repérage • Forme de leucinose	Âge au moment de l'apparition des symptômes
Castells <i>et al.</i> , 2019, Espagne	<u>DN</u> : 1 [§] • n.r. <u>Clinique</u> : 8 • n.r.	Moyenne : 8,75 j [7-11 j]
Zeynalzadeh <i>et al.</i> , 2018, Iran	<u>Clinique</u> : 7 • 5 classiques • 2 intermédiaires	Classique Moyenne : 7,4 j [2-14 j]
		Intermédiaire Moyenne : 52,5 j [45-60 j]
De Castro-Hamoy <i>et al.</i> , 2017, Philippines	<u>DN</u> : 24 • n.r.	Moyenne : 6,8 j [2-13 j]
Chiong <i>et al.</i> , 2016, Philippines	<u>DN ou clinique</u> : 26 • n.r.	Moyenne : 15 j [3-90 j]
Herber <i>et al.</i> , 2015, Brésil	<u>DN</u> : 3* • 3 classiques <u>Clinique</u> : 80 • 70 classiques • 8 intermédiaires • 2 intermittents	Médiane : 10 j [1-730 j]
Gupta <i>et al.</i> , 2015, Inde	<u>Clinique</u> : 19 • 13 classiques • 6 intermédiaires	Classique Moyenne : 9,9 j [5-15 j]
		Intermédiaire Moyenne : 218 j [60-548 j]

Étude, pays	Mode de repérage	Âge au moment de l'apparition des symptômes
	• Forme de leucinose	
Tal <i>et al.</i> , 2015, Australie	<u>DN</u> : 5 • n.r.	Moyenne : 6,0 j [3-10 j] †‡
Puckett <i>et al.</i> , 2010, États-Unis	<u>Clinique</u> : 5 • n.r.	Moyenne : 727,6 j [274-1460 j]
Lee <i>et al.</i> , 2008, Philippines	<u>Clinique</u> : 21 • 18 classiques • 3 intermédiaires	Moyenne : 5 j [2-14 j]
Heldt <i>et al.</i> , 2005, Allemagne	<u>DN</u> : 2 • n.r.	Moyenne : 5,5 j [5-6 j]
Padilla <i>et al.</i> , 2001, Philippines	<u>DN</u> : 1 • n.r. <u>Clinique</u> : 25 • n.r.	Moyenne : 5,65 j [2-10 j]

Abréviations : DN : dépistage néonatal; j : jour.

Nombres en italique : nombres calculés par l'INESSS à partir de l'information disponible dans l'étude.

* Dépistage néonatal effectué dans une clinique privée. La leucinose n'est pas incluse dans le programme de dépistage néonatal au Brésil.

† Un patient était asymptomatique au moment du résultat du dépistage.

‡ Les auteurs précisent que les patients étaient symptomatiques depuis 1-4 jours à la maison avant de se présenter à l'hôpital.

§ Ce patient était asymptomatique au moment du résultat du dépistage.

|| L'âge à l'apparition des symptômes n'a pas pu être calculé pour 5 des 24 patients.

Outre les études présentées dans le tableau 2, Al-Jasmi et ses collaborateurs [2016] ont quant à eux rapporté six cas de leucinose repérés grâce au dépistage néonatal et deux cas repérés d'après leurs signes cliniques aux Émirats arabes unis. Aucune information sur le moment de l'apparition des symptômes n'est disponible pour les patients qui ont participé au dépistage. Cependant, ces patients ont visité le centre métabolique pour la première fois à l'âge moyen de sept jours. Les deux patients repérés d'après leurs signes cliniques ont montré des symptômes à 10 et 11 jours de vie.

Deux autres études ont rapporté le cas de patients qui ont présenté des symptômes avant que le résultat du dépistage néonatal ne soit disponible. Lund et ses collaborateurs [2012] ont répertorié le cas d'un patient qui a présenté des symptômes à huit jours de vie et Schulze et ses collaborateurs [2003] ont présenté le cas d'un patient symptomatique (forme classique) chez qui le traitement a commencé au 10^e jour de vie. Les auteurs ont aussi trouvé un cas qui était encore asymptomatique au moment de la réception de son résultat du test de dépistage et qui a commencé son traitement au jour huit. Il n'avait pas une forme classique de la leucinose [Schulze *et al.*, 2003].

2.4.2. Âge au diagnostic

Les données disponibles dans les études retenues ont permis de calculer un âge moyen au diagnostic variant entre 7 et 11 jours de vie pour les patients repérés par dépistage néonatal (tableau 3). Les patients repérés cliniquement ont reçu un diagnostic entre

7,9 et 15,4 jours de vie [Abi-Wardé *et al.*, 2017; Couce *et al.*, 2015; Quental *et al.*, 2010; Simon *et al.*, 2006a; Clarke *et al.*, 1976]. Une seule étude a présenté une comparaison statistique de l'âge au diagnostic entre les deux groupes. En effet, Simon et ses collaborateurs [2006a] ont observé une différence significative entre l'âge des patients qui ont participé au dépistage néonatal et ceux repérés cliniquement. Les patients repérés dans le cadre d'un programme de dépistage néonatal ont reçu leur diagnostic à $7,0 \pm 1,3$ jour comparativement aux patients repérés cliniquement qui ont reçu leur diagnostic à $12,1 \pm 1,7$ jour ($p < 0,001$).

Morton et ses collaborateurs [2002] n'ont pas vu de différence dans l'âge au diagnostic entre les cas des patients qui ont participé au dépistage néonatal et ceux repérés d'après leurs signes cliniques (7,5 vs 7,6 jours). Cependant, tous les cas décrits dans cette étude, sauf un, sont issus de la communauté mennonite et ils portent tous le même variant génétique (Y393N), spécifique à cette communauté. Cette étude n'est pas représentative de l'ensemble des cas de leucinose en ce qui a trait à l'âge au moment du diagnostic, puisque tous les nouveau-nés (soumis au dépistage ou non) ont été examinés et traités par deux des auteurs de l'étude dans une clinique spécialisée dans un milieu où la prévalence de la leucinose était élevée.

Tableau 3 Âge au moment du diagnostic de patients atteints de leucinose

Étude, pays	Mode de repérage • Forme de leucinose	Âge au moment du diagnostic
Kenneson <i>et al.</i> , 2018*, États-Unis	DN : 23 [†] • n.r.	< 1 sem. : 12 1-2 sem. : 9 3-4 sem. : 2
	Clinique (8) ou inconnu (6) • n.r.	≤ 2 sem. : 6 3-4 sem. : 5 > 4 mois : 3
Abi-Wardé <i>et al.</i> , 2017, France	Clinique : 33 [‡] • n.r.	Moyenne : 10,3 j ± 4,5 j
Couce <i>et al.</i> , 2015, Espagne	DN : 8 • 4 classiques • 4 modérées	Moyenne : 9,8 j ± 4,4 j
	Clinique : 6 • 6 classiques	Moyenne : 11,2 j ± 2,1 j
Quental <i>et al.</i> , 2010, Portugal	DN : 5 [§] • 5 classiques	Moyenne : 11,0 j ± 5,4 j
	Clinique : 24 • 24 classiques	Moyenne : 15,4 j ± 6,8 j
Simon <i>et al.</i> , 2006a, Allemagne	DN : 10 • 10 classiques	Moyenne : 7 j ± 1,3 j
	Clinique : 10 • 10 classiques	Moyenne : 12,1 j ± 1,7 j

Étude, pays	Mode de repérage	Âge au moment du diagnostic
	• Forme de leucinose	
Morton <i>et al.</i> , 2002, États-Unis [†]	DN : 6 • 6 classiques	Moyenne : 7,5 j
	Clinique : 8 • 8 classiques	Moyenne : 7,6 j
Clarke <i>et al.</i> , 1976, Canada	Clinique : 9 • 9 classiques	Moyenne : 11,2 j ± 3,0 j

Abréviations : DN : dépistage néonatal; j : jour.

* *NBS-MSUD connect* est un registre de patients venant majoritairement des États-Unis, qui était disponible en ligne jusqu'au 28 février 2019 et dans lequel les patients et parents indiquaient l'information touchant le diagnostic, la prise en charge, le suivi et le traitement.

† Un patient repéré par dépistage prénatal pour antécédents familiaux n'est pas comptabilisé.

‡ Deux patients repérés par dépistage prénatal pour antécédents familiaux ne sont pas comptabilisés.

§ Un des cinq patients repérés par dépistage néonatal était asymptomatique au moment du diagnostic fait à huit jours de vie.

|| Deux des dix patients étaient asymptomatiques.

¶ Cette étude comportait également un groupe de 18 patients repérés en raison d'une histoire familiale et qui ne se sont pas présentés. Quatre patients ont été ajoutés de façon rétrospective. Seuls les patients qui ont été évalués et traités par les auteurs de l'étude ont été comptabilisés.

2.5. Moment opportun

D'après les différents auteurs, la forme néonatale classique est la plus fréquente et elle représente plus de 75 % des cas de leucinose [Chuang *et al.*, 2015; Orphanet, 2014; Skvorak, 2009; Chuang et Shih, 2001]. Les patients répertoriés dans la littérature présentent majoritairement la forme néonatale, et l'apparition de leurs symptômes se situe entre 2 et 15 jours de vie (7,8 jours en moyenne). Pour les patients avec une forme modérée de la leucinose, le moment de l'apparition des symptômes est variable. D'après les données disponibles dans la littérature, les patients répertoriés ont montré des symptômes entre 45 et 1 460 jours, avec une moyenne de 376,4 jours.

Dans l'état actuel du dépistage au Québec où les résultats du dépistage sont connus entre 10 et 13 jours après la naissance, une très faible proportion des cas de leucinose classique pourraient être dépistés en temps opportun, soit avant le début des symptômes. En effet, sur les 32 cas de leucinose présentant des symptômes en période néonatale rapportés dans les études répertoriées, 26 sont devenus symptomatiques à 10 jours de vie ou avant, et 3 l'ont été entre 11 et 13 jours de vie ou avant. Donc, au Québec, le dépistage néonatal serait fait en temps opportun pour environ 9 à 19 % des nouveau-nés atteints de la forme classique de la leucinose.

Cependant, certains cas de leucinose intermédiaire pourraient être repérés à l'aide du dépistage néonatal avant l'apparition de leurs symptômes dans l'état actuel de la pratique au Québec.

Points saillants

La quasi-totalité des patients atteints de la leucinose et repérés par le dépistage néonatal seraient atteints de la forme classique.

Les symptômes de la leucinose classique sont très sévères et précoces. Au Québec, entre 9 et 19 % des patients atteints de la leucinose classique pourraient obtenir le résultat de leur test de dépistage avant l'apparition de leurs symptômes.

D'après les données disponibles dans la littérature, le diagnostic d'une leucinose classique est fait avant 14 jours de vie pour environ 92 % des cas repérés par dépistage néonatal, alors que c'est le cas pour environ 69 % des cas repérés d'après leurs signes cliniques.

3. MODALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

3.1. Modalités diagnostiques

La leucinose est unique par son odeur caractéristique de sirop d'érable. Cette singularité peut aider le clinicien à orienter son diagnostic, mais plusieurs tests sont nécessaires pour le confirmer. Tout d'abord, la quantification des acides aminés permettra de repérer une élévation de la leucine, de l'isoleucine et de la valine et ainsi d'orienter le diagnostic [Schiff *et al.*, 2016; Strauss *et al.*, 2013]. Il est toutefois possible, dans certains cas, que les niveaux de l'isoleucine ou de la valine soient normaux ou faibles, mais la concentration de la leucine est toujours plus élevée que la normale chez les patients atteints de la leucinose. De plus, la découverte d'allo-isoleucine ($> 5 \mu\text{mol/L}$) dans le profil des acides aminés est une caractéristique propre à la leucinose et elle confirme le diagnostic [Goldstein et Vockley, 2017; Strauss *et al.*, 2013]. En effet, l'allo-isoleucine, qui n'est pas un acide aminé physiologique, s'accumule graduellement dans le sang des patients atteints de la leucinose. L'American College of Medical Genetics and Genomics a proposé un algorithme différentiel pour établir le diagnostic [ACMG, 2009].

De plus, la détection des BCKA dans l'urine, par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse en tandem (GC-MS/MS) ou un test colorimétrique dinitrophénylhydrazine (DNPH¹³), peut également servir au diagnostic [Schiff *et al.*, 2016].

Des analyses moléculaires et des études enzymatiques effectuées sur les lymphoblastes, lymphocytes ou fibroblastes peuvent servir à préciser le diagnostic [NORD, 2017; Schiff *et al.*, 2016; NYMAC, 2014; Strauss *et al.*, 2013]. En effet, la détermination de l'activité enzymatique résiduelle de BCKAD permet de préciser le type de la leucinose, puisque les patients atteints de la leucinose classique ont une activité résiduelle du complexe BCKAD comprise entre 0 et 2 % [Strauss *et al.*, 2013].

Pour les familles à risque, il est possible de mesurer l'activité enzymatique de ce complexe directement sur les villosités chorioniques ou les amniocytes mis en culture pour un diagnostic prénatal [Schiff *et al.*, 2016]. Il est aussi possible de faire une analyse moléculaire à partir de ces mêmes cellules, ou des cellules du sang de cordon chez les enfants à naître si les variants pathologiques des parents ont été identifiés [Orphanet, 2014]. De plus, un profil des acides aminés à 24 heures de vie ainsi qu'un test moléculaire peuvent être effectués lorsque la maladie est suspectée pour des raisons familiales [Strauss *et al.*, 2013].

¹³ Le test colorimétrique qualitatif dinitrophénylhydrazine (DPNH) sert à démontrer la présence de cétoacides dans l'urine d'un patient.

3.2. Modalités de traitement et de suivi

3.2.1. Traitement en phase aigüe

Des lignes directrices spécifiques à la prise en charge de la leucinoïse ont été publiées en 2014 par le Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI) et le Southeast Regional Newborn Screening and Genetics Collaborative (SERC) sur la base de preuves scientifiques et de consensus d'experts [Frazier *et al.*, 2014].

Le traitement de la leucinoïse en phase aigüe vise une intervention médicale immédiate en cas de décompensation métabolique [NORD, 2017; Frazier *et al.*, 2014]. En effet, la leucine est particulièrement toxique chez les patients atteints de la leucinoïse, et l'état des patients atteints de la forme classique sévère requiert une prise en charge immédiate en période néonatale qui inclut souvent une hémodialyse ou une hémofiltration pour enlever les toxines accumulées (épuración exogène) [Frazier *et al.*, 2014; Orphanet, 2014].

Le traitement aigü inclut aussi une alimentation (parentérale ou entérale) à haute énergie sans protéines, de l'insuline intraveineuse, du glucose, des lipides et des acides aminés non ramifiés (épuración endogène) [NORD, 2017; Frazier *et al.*, 2014; Strauss *et al.*, 2013].

Par la suite, le nouveau-né devra être alimenté avec une formule dépourvue d'acides aminés à chaînes ramifiées pour empêcher les épisodes de décompensation métabolique. Certains bébés pourraient tolérer le lait maternel. Toutefois, aucun consensus à cet égard n'a été trouvé dans la littérature. Tout au long de la vie, les épisodes de décompensation doivent être reconnus rapidement et le traitement doit commencer tôt pour prévenir une dysfonction cérébrale [Frazier *et al.*, 2014; Orphanet, 2014, Strauss *et al.*, 2013]. Une évaluation et un traitement intensif requérant une hospitalisation peuvent être nécessaires dans les cas de maladies intercurrentes bénignes, puisque des décès attribués à la récurrence des épisodes de décompensation métabolique pendant des infections ont été rapportés [Schiff *et al.*, 2016; Strauss *et al.*, 2013].

3.2.2. Traitement chronique de la maladie

Le traitement de la leucinoïse consiste en une thérapie à vie qui assure le maintien d'une concentration sanguine acceptable d'acides aminés à chaînes ramifiées par une diète très restrictive. Pour les patients, cette diète limite l'apport d'un ou de plusieurs acides aminés essentiels, qui sont toxiques pour eux, ou de précurseurs de ces acides organiques toxiques [NORD, 2017; Schiff *et al.*, 2016; Strauss *et al.*, 2013]. Comme la leucine se trouve dans beaucoup d'aliments de la diète, les patients ont besoin d'aliments spéciaux. En effet, la leucine se trouve à forte concentration dans les viandes et les poissons, les noix, les légumineuses ainsi que les produits laitiers, mais aussi en plus faible concentration dans les céréales, les fruits et les légumes.

La diète doit fournir les nutriments pour un développement physique normal et donner l'énergie nécessaire au bon fonctionnement du corps pour prévenir le catabolisme [NORD, 2017; Schiff *et al.*, 2016; Strauss *et al.*, 2013]. L'apport en protéines de la diète devra tenir compte du taux de croissance, de l'état de santé et de la sévérité de la maladie pour maintenir les acides aminés à chaînes ramifiées à un niveau plasmatique

non toxique pendant les deux à trois heures qui suivent les repas [Schiff *et al.*, 2016]. Les patients atteints de la leucinose thiamine sensible doivent prendre des suppléments de thiamine en plus de restreindre l'ingestion d'acides aminés à chaînes ramifiées.

Les patients atteints de la leucinose intermittente n'ont pas besoin d'un traitement entre leurs épisodes de décompensation métabolique [Orphanet, 2014]. Toutefois, au moment des décompensations, les patients doivent suivre le même traitement que les patients atteints de la forme classique ou intermédiaire de la leucinose pour éviter les atteintes neurologiques.

Pour certains patients atteints de la forme classique, la transplantation hépatique est envisagée pour traiter leur leucinose. La transplantation permet d'augmenter l'activité enzymatique du complexe BCKAD, qui passe d'une activité presque nulle à environ 9 à 13 % chez ces patients, ce qui correspond une activité enzymatique semblable à celle observée chez les patients atteints de la forme intermédiaire de la leucinose. Cette augmentation serait suffisante pour restaurer l'homéostasie des BCAA dans la majorité des cas. Par la suite, la diète restrictive peut cesser, car le risque de décompensation métabolique est pratiquement aboli¹⁴ [Schiff *et al.*, 2016; Burrage *et al.*, 2014]. Une étude réalisée aux États-Unis et portant sur 37 patients a démontré un taux de succès des transplantations et un taux de survie des patients de 100 % pendant une période moyenne post-transplantation de 4,5 ans. Le plus long suivi a été de 13,2 ans. Les patients qui ont reçu une transplantation ont présenté une meilleure tolérance à la leucine [Mazariegos *et al.*, 2012]. Chez les patients qui présentaient des problèmes neurocognitifs, la transplantation hépatique a permis de stopper la progression de l'atteinte cérébrale sans toutefois inverser les symptômes déjà présents [Schiff *et al.*, 2016; Strauss *et al.*, 2013]. Le risque de développer des symptômes neuropsychiatriques (comme l'anxiété, la dépression ou un trouble d'hyperactivité) demeure le même malgré la transplantation [Muelly *et al.*, 2013; Strauss *et al.*, 2013].

Chez la femme enceinte atteinte de la leucinose, plusieurs précautions doivent être prises pour le bien de la mère et celui de l'enfant à naître. Un ajustement de la diète est requis au cours de la grossesse et en période post-partum pour éviter les effets potentiellement tératogènes de la leucine [Grünert *et al.*, 2018; Schiff *et al.*, 2016; Strauss *et al.*, 2013].

3.2.3. Suivi à long terme

Un suivi périodique de la concentration des acides aminés plasmatiques, des acides organiques urinaires ainsi que du statut nutritionnel est requis à une fréquence hebdomadaire pendant le premier mois de vie; cette fréquence sera mensuelle jusqu'à un an et tous les trois à six mois par la suite [Schiff *et al.*, 2016; Strauss *et al.*, 2013]. Ces pratiques permettraient de réduire le nombre d'hospitalisations de 64 % chez les jeunes enfants [Strauss *et al.*, 2013]. Un suivi régulier de la concentration des acides aminés peut aussi être effectué par l'envoi pour analyse d'un échantillon de sang séché sur

¹⁴ Toutefois, un patient répertorié dans la littérature qui a reçu une transplantation a démontré des signes de décompensation métabolique qui ont nécessité des traitements [Al-Shamsi *et al.*, 2016].

papier buvard. Cette technique a été à l'étude dans le cadre d'un projet pilote de l'hôpital pour enfants malades de Toronto, et elle a permis d'améliorer le contrôle métabolique de leurs patients atteints de la leucinoïse [Kaur *et al.*, 2020]. Pour les patients astreints à une diète faible en protéines sans suppléments d'acides aminés, une mesure de l'excrétion de l'urée est recommandée pour évaluer l'anabolisme [Schiff *et al.*, 2016]. Le suivi doit également comprendre des mesures pour évaluer le développement physique et intellectuel ainsi qu'un soutien psychologique [Schiff *et al.*, 2016] et un conseil génétique [NORD, 2017].

Lorsque les patients adultes ou les parents craignent un début de décompensation métabolique, ils peuvent détecter une concentration élevée de BCKA dans l'urine en faisant un test DNPH. Cette mesure de la concentration de BCKA, réalisable à la maison, permet d'adapter la diète avec une formule alimentaire dite « de jours malades » et ainsi d'éviter l'hospitalisation. Cette diète « de jours malades » inclut une restriction sévère des BCAA ainsi qu'un apport calorique plus important pour promouvoir l'anabolisme [Blackburn *et al.*, 2017; Strauss *et al.*, 2013].

3.3. Pronostic

Sans traitement, les patients atteints de la leucinoïse de forme classique ont un pronostic défavorable. En effet, les nouveau-nés développent des intoxications métaboliques et des troubles neurologiques sévères et ils meurent généralement pendant les semaines ou les mois suivant la naissance. Les patients atteints de la leucinoïse intermédiaire peuvent présenter des retards développementaux et intellectuels selon l'activité résiduelle de leur complexe BCKAD. Tous les patients ont un risque accru de décompensation métabolique durant les périodes où le catabolisme est augmenté (maladie, trauma, chirurgie, etc.) [Frazier *et al.*, 2014].

Toutefois, la plupart des auteurs s'entendent pour dire que la morbidité peut être presque entièrement prévenue avec un diagnostic précoce et des traitements appropriés au moment de l'apparition des symptômes et durant d'éventuels épisodes de décompensation métabolique [De Castro-Hamoy *et al.*, 2017; Simon *et al.*, 2006a; Simon *et al.*, 2006b; Chuang et Shih, 2001; Snyderman, 1988]. Le traitement devrait être commencé avant ou pendant la deuxième semaine de vie pour prévenir ou réduire les dommages neurologiques [Clarke *et al.*, 1976]. Dans ces circonstances, plusieurs patients ont pu vivre une vie normale avec un parcours scolaire régulier. De plus, les manifestations motrices sont rarement observées chez les patients qui ont eu un bon suivi en période néonatale [Strauss *et al.*, 2013]. En général, les patients sont en bonne santé entre les épisodes de décompensations métaboliques. Cependant, certains patients présentent des problèmes de santé mentale même avec un contrôle métabolique approprié – dépression, troubles de l'anxiété et trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH). L'incidence cumulée de ces maladies mentales atteint 83 % à l'âge de 36 ans chez les patients atteints de la leucinoïse [Schiff *et al.*, 2016; Muelly *et al.*, 2013; Strauss *et al.*, 2013], alors que ce risque se situe autour de 45 % pour les personnes témoins non atteintes.

Les patients traités après le 14^e jour de vie souffrent souvent d'une déficience intellectuelle [Simon *et al.*, 2006a; Chuang et Shih, 2001]. En effet, le quotient intellectuel moyen des patients atteints de la leucinoïse est inférieur à celui des sujets non atteints. Une étude de Muelly et ses collaborateurs [2013] a montré que le quotient intellectuel des patients atteints de la leucinoïse est de 81 ± 19 ($n = 26$) comparativement aux autres enfants non atteints de la fratrie (106 ± 15 , $n = 26$). D'ailleurs, plusieurs études ont démontré une corrélation inverse significative entre le quotient intellectuel des patients et le nombre de jours où la concentration de leucine plasmatique est demeurée élevée ($\geq 1000 \mu\text{M}$) [Schiff *et al.*, 2016; Muelly *et al.*, 2013; Strauss *et al.*, 2013; Hoffmann *et al.*, 2006; Hilliges *et al.*, 1993; Kaplan *et al.*, 1991]. Pour éviter les dommages neurologiques, la concentration de leucine doit demeurer stable tout au long de la vie. Par conséquent, les patients doivent respecter la diète contrôlée, faire une diète « de jours malades » dès la suspicion de symptômes et recourir à des soins médicaux aigus en cas de maladie intercurrente.

Un taux de mortalité précoce se situant entre 25 et 50 % est observé dans plusieurs études. Les mauvaises conditions de la prise en charge médicale, le niveau élevé d'infections nosocomiales ainsi que la non-disponibilité des traitements semblent expliquer ce taux de mortalité élevé. Ces études proviennent du Brésil, des Philippines et de l'Inde [De Castro-Hamoy *et al.*, 2017; Gupta *et al.*, 2015; Herber *et al.*, 2015; Lee *et al.*, 2008]. Parmi ces pays, le dépistage néonatal n'est implanté qu'aux Philippines, et ce, depuis 2012.

Une étude provenant des Émirats arabes unis rapporte aussi un décès. Al-Jasmi et ses collaborateurs [2016] ont rapporté deux patients repérés d'après leurs signes cliniques, qui ont montré des symptômes à 10 et 11 jours de vie. Le premier patient a reçu une transplantation hépatique, alors que le deuxième est décédé peu de temps après avoir reçu son diagnostic à trois semaines de vie.

Toutefois, en Europe, une seule étude rapporte des décès [Quental *et al.*, 2010]. En effet, 6 des 27 patients repérés cliniquement sont décédés en bas âge. Aux États-Unis, une étude de suivi portant sur les cinq premières années de vie de 16 patients atteints de la leucinoïse repérés par dépistage néonatal en Californie n'a recensé aucun décès. Dix patients participaient encore au registre à la fin des cinq années de suivi [Feuchtbaum *et al.*, 2018].

Points saillants

Le pronostic des enfants non traités est défavorable. Ils sont à risque de décès, de déficience intellectuelle ainsi que de troubles moteurs et neuropsychiatriques.

Toutefois, le pronostic est meilleur si le diagnostic est posé rapidement après l'apparition des premiers symptômes et si le traitement est instauré aussitôt.

Les patients seront toujours à risque de vivre des épisodes de décompensation métabolique pendant les périodes de fort catabolisme malgré une bonne adhérence au traitement.

4. PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE

Dans un contexte de dépistage néonatal, le test de dépistage disponible devrait être performant, c'est-à-dire qu'il devrait permettre de distinguer adéquatement les nouveaux atteints de la leucine de ceux non atteints.

4.1. Description des études primaires

La recherche de littérature a permis de repérer 14 études provenant de programmes de dépistage ou d'études pilotes, qui ont été retenues pour l'évaluation de la performance. L'ensemble des données et indicateurs rapportés dans cette section ont été extraits ou calculés par l'INESSS à partir de l'information disponible dans les études primaires. Trois études réalisées en Asie, huit en Europe et trois en Amérique du Nord ont été retenues pour évaluer la performance du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la leucine. Ces 14 études ont été menées auprès de 100 077 à 1 963 465 nouveaux soumis au dépistage néonatal entre 1998 et 2020 (tableau 4).

4.1.1. Tests de dépistage

La concentration de la leucine (Leu) combinée à l'isoleucine (Ile) constitue le marqueur principal qui est désigné par le symbole Xle [Schiff *et al.*, 2016]. Certaines études ont également employé la concentration de la valine (Val) comme marqueur primaire [Fernandez-Lainez *et al.*, 2012; NACB, 2009]. Des concentrations anormalement élevées de leucine, d'isoleucine et de valine sont habituellement présentes en cas de leucine. Les marqueurs secondaires incluent les ratios Xle/alanine, Xle/phénylalanine [Strauss *et al.*, 2013] et Val/phénylalanine [Fernandez-Lainez *et al.*, 2012]. L'utilisation de ces ratios vise à réduire le nombre de résultats faux positifs étant donné qu'au moment de l'analyse par MS/MS, la leucine, l'isoleucine, l'allo-isoleucine et l'hydroxyproline sont quantifiées ensemble. Ces ratios peuvent aussi servir à détecter des cas de leucine qui présentent des concentrations moins caractéristiques de BCAA. Certains auteurs proposent ou utilisent un test de deuxième intention pour détecter une élévation de l'allo-isoleucine [Sinclair *et al.*, 2016; Oglesbee *et al.*, 2008].

L'ensemble des études retenues pour évaluer la performance a employé la concentration de leucine (ou Xle) comme marqueur principal du dépistage. Les valeurs seuils qui ont servi dans ces études se situent entre 220 et 600 $\mu\text{mol/L}$ (tableau 4). La valine a également été un marqueur dans sept études avec une valeur seuil se situant entre 200 et 400 $\mu\text{mol/L}$. Huit études ont aussi employé des ratios comme marqueurs secondaires, dont le plus fréquent est la Leu/phénylalanine ou Xle/phénylalanine.

De plus, trois études ont employé deux niveaux de valeurs seuils. La valeur seuil inférieure a servi à repérer des cas potentiels de leucine chez qui de nouvelles analyses (ou prélèvements) ont été faites, tandis que la valeur seuil supérieure a servi à repérer les cas à orienter directement vers un centre spécialisé [UK NSC, 2013; Niu *et al.*, 2010; Zytkevicz *et al.*, 2001].

Pour améliorer la performance, certains auteurs ont modifié leurs valeurs seuils en cours de programme. Feuchtbaum et ses collaborateurs [2006] ont d'ailleurs enlevé la valine comme marqueur pour réduire le nombre des faux positifs et ils ont diminué leur valeur seuil de la leucine et de la Leu/alanine pour limiter le nombre de faux négatifs.

Tableau 4 Description des études primaires et des résultats du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la leucínose

Étude Pays (région)	Période Nombre de participants	Âge au prélèvement (moyenne)	Tests de dépistage		Démarche pour établir le diagnostique	Résultats des tests de dépistage et tests diagnostiques			
			Marqueurs ciblés (valeur seuil ou ratio)	Critères pour une référence diagnostique		Résultats anormaux au DN	Vrais positifs	Faux négatifs	Faux positifs
Stroek <i>et al.</i> , 2020 Pays-Bas	Prog : 2007- 2017 n= 1 963 465	72-168 h	Xle ≥400 µmol/l Val ≥400 µmol/l	n.r.	n.r.	DN+ : 122	4	0	118
Lund <i>et al.</i> , 2020 Danemark, Îles Féroé et Groenland	Pilote : 2002- 2009 Prog : 2009- 2019 n = 967 780	4-9 j (pilote) 2-3 j (progr.)	Leu > 299- > 400 µmol/l* Leu/Phe > 4,65- > 4,7* ou Leu/Ala > 0,65- > 1,2*	Si > VS, 2 ^e essai*	AAP / AAU / AOU*	DN+ : 55	3	0	52
David <i>et al.</i> , 2019 République tchèque	Prog. : 2010- 2017 n = 888 891	2-3 j	Xle > 270 µmol/l Leu/Ala > 1,4 Leu + Val/Phe + Tyr > 3,79	n.r	AAP, enzyme, ADN	DN+ : 93	3	0	90
Yang <i>et al.</i> , 2018 Chine	Progr. : 2014- 2015 n = 100 077	3-37 j (5,2 j)	Leu > 300 µmol/l Leu/Phe > 5,46	Si > VS au 2 ^e essai	AOU / ADN	DN+ : 14	0	n.r.	14
Sinclair <i>et al.</i> , 2016 Canada	Prog : 2010-2015 n = 223 954	1-2 j **	Xle > 350 µmol/l ou Xle > 250 µmol/l + Val > 220 µmol/l + Val/Phe > 3 ou Xle/Phe > 3,5 2 ^e intention : Allo-Ile > 2 µmol/l ou élévation d'au	n.r.	n.r	10	3	0	7

Étude Pays (région)	Période Nombre de participants	Âge au prélèvement (moyenne)	Tests de dépistage		Démarche pour établir le diagnostique	Résultats des tests de dépistage et tests diagnostiques			
			Marqueurs ciblés (valeur seuil ou ratio)	Critères pour une référence diagnostique		Résultats anormaux au DN	Vrais positifs	Faux négatifs	Faux positifs
			moins 2 AA sur 3 : Leu >200 µmol/l Ile >100 µmol/l Val >350 µmol/l						
Lim <i>et al.</i> , 2014 Singapour	Pilote : 2006- 2010 Progr. : 2010- 2014 n = 177 267	> 24 h (47,9 h)	Xle > 220 µmol/l Val > 200 µmol/l Xle/Ala > 1,2 Xle/Phe > 3,8 Val/Phe > 3,5	Si > VS en 2 essais sur 1 ^{er} prélèvement	AAP / AOU / Ammoniaque / ADN	DN+ : 8	2	n.r.	6
UK NSC, 2013 Royaume-Uni	Pilote : 2012- 2013 n = 437 187	5 j ^{††}	Xle VS ≥ 500 µmol/l VS+ au 2 ^e essai ≥ 600 µmol/l	≥ VS élevée au 2 ^e essai sur 2 ^e échantillon (disque frais)	AAP / Allo-Ile / AOU	DN+ : 2	1	0	1
Couce <i>et al.</i> , 2011 Espagne	Progr. : 2000- 2010 n = 210 165	2000-2002 : 5-8 j ≥ 2003 : 3 j	Xle ≥ 381 µmol/l [†] Val ≥ 391 µmol/l [†]	Si > VS, 2 ^e essai	AAP / ADN / ENZ	DN+ : 4	4	0	0
Lindner <i>et al.</i> , 2011 Allemagne	Progr. : 1999- 2009 n = 1 084 195	1999-2002 : 3-5 j ≥ 2003 : 36- 72 h	Xle > 490 µmol/l Val > 390 µmol/l	n.r.	BCAA / Allo-Ile	Dx C. : 4	4	0	n.r.
Niu <i>et al.</i> , 2010 Taiwan	Pilote : 2000- 2006 Progr. : 2006- 2009 n = 1 321 123	1-3 j	Centre 1 et 2 : Xle VS ≥ 300 µmol/l, VS+ ≥ 600 µmol/l Centre 3 : Xle VS ≥ 217 µmol/l, VS+ ≥ 330 µmol/l	Si > VS, 2 ^e échantillon Si > VS+, référence immédiate	AAP / AAU	DN+ : 69	13	0	56

Étude Pays (région)	Période Nombre de participants	Âge au prélèvement (moyenne)	Tests de dépistage		Démarche pour établir le diagnostic	Résultats des tests de dépistage et tests diagnostiques			
			Marqueurs ciblés (valeur seuil ou ratio)	Critères pour une référence diagnostique		Résultats anormaux au DN	Vrais positifs	Faux négatifs	Faux positifs
Vilarinho <i>et al.</i> , 2010 Portugal	Progr. : 2004-2008 n = 316 243	3-6 j	Xle > 342 µmol/l Val > 350 µmol/l	n.r.	AAP / Allo-Ile / ADN	Dx C. : 3	3	0	n.r.
Feuchtbaum <i>et al.</i> , 2006 États-Unis	Pilote : 2002-2003 n = 353 894	n.r.	Xle > 350 µmol/l ‡ Xle > 300 µmol/l ‡ Leu/Ala > 1,75 ‡	n.r.	n.r.	DN+ : 40 ‡	1	1	39
Schulze <i>et al.</i> , 2003 Allemagne	Progr. : 1998-2001 n = 250 000	3-7 j	Xle > 490 µmol/l Val > 390 µmol/l	Si > VS, 2 ^e essai	AAP / Allo-Ile / ENZ	DN+ : 25	2	0	23
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 États-Unis	Pilote : 1999-2001 n = 257 000	1-3 j	Leu ≥ 373 µmol/l Leu/Phe ≥ 5	Si > VS, 2 ^e essai	d'après les modalités approuvées	DN+ : 8	1	0	7

Nombres en italique : nombres calculés par l'INESSS à partir de l'information disponible dans l'étude.

* Les données sur le programme ont été prise dans Lund *et al.*, 2012.

† Les valeurs présentées sont les valeurs tirées du programme de dépistage de la Galice [Einoder Moreno et Atienza Merino, 2013]. Les auteurs n'avaient pas spécifié les valeurs seuils.

‡ La valeur seuil a été modifiée 5 mois après le début du projet pilote, pour passer de 350 µmol/l à 300 µmol/l. Les résultats présentés sont les résultats combinés des deux valeurs seuils.

|| Les valeurs entre parenthèses représentent les valeurs non dérivées pour des tests d'échantillons (Leu (> 260 µmol/l) et Leu/Ala > 1,25).

¶ D'après le site du NHS (<https://www.nhs.uk/conditions/pregnancy-and-baby/newborn-screening/>).

** D'après le site des Services périnataux de Colombie-Britannique (<http://www.perinatalservicesbc.ca/Documents/Screening/Newborn-Families/ParentInfoSheetFr.pdf>).

Sigles : AAP : acides aminés plasmatiques; AAU : acides aminés urinaires; ADN : acide désoxyribonucléique; Ala : alanine; Allo-Ile : allo-isoleucine plasmatique; AOU : acides organiques urinaires; BCAA : *Branched-Chain Amino Acids* (acides aminés à chaînes ramifiées); DN : dépistage néonatal; DN+ : dépistage néonatal positif; Dx C. : démarche diagnostique complétée; ENZ : activité enzymatique; j : jour; Leu : leucine; n.r. : non rapporté; Phe : phénylalanine; Progr. : programme; Val : valine; VS : valeur seuil; VS+ : valeur seuil à laquelle le nouveau-né est orienté directement vers une démarche diagnostique; Xle : leucine et isoleucine combinées.

4.1.2. Faux négatifs et faux positifs

Pour l'ensemble de ces études, 44 résultats vrais positifs ont été repérés parmi 8,55 millions de nouveau-nés qui ont participé au dépistage néonatal, ce qui correspond à environ 1 cas sur 194 318 participants.

En prenant en considération les douze études qui ont rapporté le nombre de vrais (37) et de faux positifs (413), 91,8 % des nouveau-nés orientés vers un bilan diagnostique ont eu un résultat faux positif (tableau 4). La plupart des résultats faux positifs seraient attribuables à une augmentation passagère de la leucine sans augmentation de l'allo-isoleucine¹⁵ [Fingerhut, 2009].

Une autre cause possible des résultats faux positifs serait l'hydroxyprolinémie, condition bénigne associée à une élévation marquée de l'hydroxyproline. Comme cet acide aminé est quantifié en même temps que la leucine, l'isoleucine et l'allo-isoleucine au moment du dépistage néonatal par MS/MS, s'il est en concentration élevée, le résultat de la quantification des quatre acides aminés sera anormalement élevé. Très peu d'études ont mesuré directement la concentration d'hydroxyproline au moyen d'un test de deuxième intention ou au moment du bilan diagnostique, puisque l'hydroxyprolinémie n'est généralement pas ciblée par les programmes de dépistage et que la technique du MS/MS ne permet qu'une récupération de l'hydroxyproline se situant autour de 30 %. Conséquemment, peu de cas d'hydroxyprolinémie ont été repérés dans la littérature.

Les nouveau-nés atteints de la forme intermittente ou présentant des symptômes plus tardifs de la leucinose, comme ceux qui ont une forme intermédiaire, peuvent présenter une concentration normale des acides aminés au moment du dépistage néonatal, ce qui peut occasionner des résultats faux négatifs [NORD, 2017; Burrage *et al.*, 2014].

Une seule des études retenues mentionne un résultat faux négatif qui n'a pas été repéré avec une première valeur seuil au moment d'une l'étude pilote, mais qui l'aurait été à la suite de la révision des valeurs [Feuchtbaum *et al.*, 2006].

Une recherche de cas faux négatifs dans la littérature a permis de répertorier quelques études de cas qui ont rapporté des résultats faux négatifs au dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la leucinose [Szuch et Auriemma, 2018; Yunus *et al.*, 2016; Feuchtbaum *et al.*, 2012; Frazier *et al.*, 2006]. Feuchtbaum et ses collaborateurs [2012] rapportent deux patients faux négatifs qui ont présenté une forme plus tardive de la leucinose. Les auteurs sont d'avis que ce sont les formes intermédiaire et intermittente de la maladie qui mènent à des résultats faux négatifs et non la forme classique. En Australie, deux patients atteints de la leucinose intermittente et dont les marqueurs n'étaient pas élevés au dépistage néonatal ont reçu un diagnostic à 24 et 28 mois à la suite de l'apparition de symptômes [Estrella *et al.*, 2014]¹⁶. Un cas de leucinose intermittente non

¹⁵ Dans une étude portant sur plus de 1,6 million de nouveau-nés et qui a repéré 12 cas de leucinose, aucun cas n'a pu être attribué à une élévation de l'hydroxyproline. Les résultats faux positifs étaient causés par une augmentation transitoire de la leucine sans augmentation de l'allo-isoleucine [Fingerhut, 2009].

¹⁶ Les deux patients fréquentaient l'école régulière, et un des patients avait une ataxie progressive ainsi que de légers retards de développement.

repéré au moment du dépistage a aussi été rapporté par Szuch et Auriemma [2018] ainsi que par Frazier et ses collaborateurs [2006]¹⁷.

4.2. Résultats de performance

Le tableau 5 présente les résultats sur la performance, soit la sensibilité, la spécificité, le taux de référence, le taux de détection et la valeur prédictive positive, calculés à partir des données disponibles dans les études primaires retenues.

4.2.1. Sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive

La validité du test repose sur sa sensibilité et sa spécificité qui reflètent sa capacité à différencier les patients atteints de ceux non atteints de la maladie. Les données disponibles dans 12 études ont permis de calculer une sensibilité de 100 %, sauf dans une étude où elle a été estimée à 50 % en raison de la présence d'un faux négatif et d'un seul vrai positif [Feuchtbaum *et al.*, 2006]. La sensibilité n'a pas été calculée dans deux études, puisque les auteurs n'ont pas précisé si des faux négatifs avaient été observés (tableau 5) [Yang *et al.*, 2018; Lim *et al.*, 2014]. Toutefois, deux des études retenues avaient appliqué un mode de repérage systématique des faux négatifs. D'après les normes du PQDNSU, un test de dépistage doit avoir une sensibilité supérieure à 99 % [MSSS, 2018]. Ainsi, 11 des 12 études respectent cette norme. Le faible nombre de patients repérés dans certaines études entraîne une imprécision relativement aux estimations de la sensibilité, ce qui explique les larges intervalles de confiance.

D'après les normes du PQDNSU, un test de dépistage doit avoir une spécificité supérieure à 99 % [MSSS, 2018]. Toutefois, les experts du comité consultatif en dépistage des EIM de l'INESSS ont établi à 99,975 % la spécificité minimale pour un test de dépistage. La spécificité a été estimée entre 99,986 % et 100 % pour les douze études où il a été possible de la calculer (tableau 5). Les auteurs de deux études n'avaient toutefois pas précisé le nombre de faux positifs obtenus [Lindner *et al.*, 2011; Vilarinho *et al.*, 2010].

Les données disponibles dans 12 des 14 études ont permis de calculer une valeur prédictive positive qui a varié entre 0 % et 100 % (tableau 5). L'étude de Sinclair et ses collaborateurs [2016] rapporte que l'utilisation d'un test de deuxième intention a permis d'améliorer la valeur prédictive positive (VPP) de leur test de dépistage. Les paramètres employés ont changé au cours de l'étude, et l'implantation du test de deuxième intention a permis d'abaisser les valeurs seuils de Xle, de Val et des ratios Val/Phe et Xle/Phe tout en gardant le nombre de faux positifs à un niveau acceptable. Avec les valeurs seuil abaissées, sans test de deuxième intention, la VPP aurait été de 0,57 %, mais avec le test de deuxième intention la VPP a été de 30 %¹⁸. L'étude de Sinclair n'a pas été la

¹⁷ Les deux patients se développaient normalement et se portaient bien entre les épisodes de décompensation métabolique au moment de la publication.

¹⁸ La VPP n'a pas pu être calculée pour la première partie de l'étude, lorsque les valeurs seuils étaient plus élevées, puisqu'aucun cas de leucinose n'a été dépisté. Ces données ne sont pas incluses dans le tableau.

seule à obtenir une bonne valeur prédictive positive. L'étude de Couce et ses collaborateurs [2011] a rapporté une VPP de 100 %. Cependant, peu d'information sur le protocole de dépistage est disponible. Le projet pilote du dépistage néonatal du Royaume-Uni [UK NSC, 2013] a obtenu une valeur prédictive positive de 50 % en utilisant deux valeurs seuils pour un seul marqueur (Xle). Le faible nombre de patients soumis au diagnostic dans certaines études entraîne une imprécision concernant les estimations de la valeur prédictive positive et occasionne de larges intervalles de confiance.

4.2.2. Taux de référence et taux de détection

Le taux de référence et le taux de détection reflètent, outre la validité du test, la prévalence de la maladie dans les populations étudiées ainsi que et les ressources à mobiliser pour accomplir les démarches diagnostiques et prendre en charge les patients atteints.

Les données disponibles dans 12 études ont permis de calculer un taux de référence de 0,46 à 13,99 nouveau-nés sur 100 000 participants, ce qui satisfait à la norme établie par le PQDNSU qui vise un taux de référence inférieur à 35 nouveau-nés sur 100 000 participants au dépistage (norme 3.5; [MSSS, 2018]) (tableau 5).

Un taux de détection a été calculé entre 1 cas sur 52 542 et 1 cas sur 504 049 participants au dépistage pour 13 études (tableau 5) [Lund *et al.*, 2020; David *et al.*, 2019; Sinclair *et al.*, 2016; Lim *et al.*, 2014; UK NSC, 2013; Couce *et al.*, 2011; Lindner *et al.*, 2011; Niu *et al.*, 2010; Vilarinho *et al.*, 2010; Feuchtbaum *et al.*, 2006; Schulze *et al.*, 2003; Zytkevicz *et al.*, 2001].

Tableau 5 Données sur la performance du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la leucinose

Étude	Nombre de participants au dépistage	Sensibilité (IC95%)	Spécificité (IC95%)	Taux de référence (sur 100 000)	Taux de détection	VPP (IC95%)
Stroek <i>et al.</i> , 2020	1 963 465	100 % (51,01-100)	99,994 % (99,993-99,995)	6,21	1 : 490 866	3,28 % (1,28-8,13)
Lund <i>et al.</i> , 2020	967 780	100 % (43,85-100)	99,995 % (99,993-99,996)	5,68	1 : 322 593	5,46 % (1,9-14,6)
David <i>et al.</i> , 2019	888 891	100 % (43,85-100)	99,99 % (99,988-99,992)	10,46	1 : 296 297	3,2 % (1,1-9,1)
Yang <i>et al.</i> , 2018	100 077	n.d.	99,986 (99,977-99,992)	13,99	n.d.	0 % (0-21,5)
Sinclair <i>et al.</i> , 2016	223 954	100 % (43,85-100)	99,997 % (99,994-99,998)	4,47	1 : 74 651	30 % (10,8-60,3)
Lim <i>et al.</i> , 2014	177 267	n.d.	99,997 % (99,993-99,998)	4,51	1 : 88 634	25,0 % (7,1-59,1)
UK NSC, 2013	437 187	100 % (20,66-100)	100 % (99,999-100)	0,46	1 : 437 187	50 % (9,5-90,5)
Couce <i>et al.</i> , 2011	210 165	100 % (51,01-100)	100 % (99,998-100)	1,90	1 : 52 542	100 % (51,0-100)
Lindner <i>et al.</i> , 2011	1 084 195	100 % (51,01-100)	n.d.	n.d.	1 : 271 049	n.d.
Niu <i>et al.</i> , 2010	1 321 123	100 % (77,19-100)	99,996 % (99,994-99,997)	5,22	1 : 101 625	18,8 % (11,4-29,6)
Vilarinho <i>et al.</i> , 2010	316 243	100 % (43,85-100)	n.d.	n.d.	1 : 105 415	n.d.
Feuchtbaum <i>et al.</i> , 2006	353 894	50,0 % (9,45-90,55)	99,989 % (99,985-99,992)	11,30	1 : 353 894	2,6 % (0,5-13,2)
Schulze <i>et al.</i> , 2003	250 000	100 % (34,24-100)	99,991 % (99,986-99,994)	10,00	1 : 125 000	8,0 % (2,2-25,0)
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001	257 000	100 % (20,66-100)	99,997 % (99,994-99,999)	3,11	1 : 257 000	12,5 % (2,2-47,1)

Nombres en italique : nombres calculés par l'INESSS à partir de l'information disponible dans l'étude.

Sigles et abréviation : IC95% : intervalle de confiance à 95 %; n.d. : non déterminé; VPP : valeur prédictive positive.

Points saillants

Les modalités du dépistage reposent sur la détection d'une concentration élevée de la leucine combinée à l'isoleucine (Xle). Une variabilité a été observée entre les valeurs seuils employées dans les différents programmes de dépistage à travers le monde.

Même si la sensibilité, la spécificité et le taux de référence satisfont aux normes établies par le MSSS, les intervalles de confiance de ces valeurs sont larges et les valeurs prédictives positives sont très variables.

En se basant sur les données tirées de la littérature scientifique et adaptées au contexte québécois, entre 1 et 12 nouveau-nés par année pourraient être dirigés vers les centres de référence afin d'y entreprendre une démarche d'évaluation diagnostique.

5. EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL

L'évaluation de l'efficacité du dépistage néonatal consiste idéalement à comparer les issues cliniques à court, à moyen et à long terme entre les patients repérés par le dépistage néonatal et ceux repérés d'après leurs signes cliniques.

5.1. Devis d'étude et méthodologie

La revue de la littérature a permis de repérer cinq études qui ont traité de l'efficacité du dépistage néonatal de la leucinose. Trois de ces études ont comparé les issues cliniques de patients atteints de leucinose repérés par le dépistage néonatal sanguin à celles de patients diagnostiqués à la suite de l'apparition des symptômes. Deux études, qui comprennent des patients qui ont participé au dépistage néonatal ou qui ont été repérés cliniquement, n'ont pas fait d'analyse comparative entre les deux groupes. Les caractéristiques de ces études sont présentées au tableau 6.

Ces études comportent toutefois des limites et des biais importants. Quatre d'entre elles sont rétrospectives et les données cliniques ont été obtenues à partir du dossier médical des patients. Les méthodes d'évaluation standardisées des différents paramètres cliniques n'ont pas toujours été appliquées ou n'ont pas été décrites. Pour toutes les études, le faible nombre de patients dans chaque groupe rend difficile l'interprétation des résultats.

Une différence d'âge est observée entre le groupe qui a participé au dépistage néonatal et celui des patients repérés d'après leurs signes cliniques dans l'étude de Quental et ses collaborateurs [2010]. En effet, les patients ont été suivis plus longtemps dans le groupe repéré cliniquement, ce qui a pu entraîner une augmentation du nombre de complications observées dans ce groupe. De plus, dans l'étude de Couce et ses collaborateurs [2015], le groupe des patients repérés par dépistage néonatal est hétérogène et comprend un mélange de patients atteints de la leucinose classique et modérée, ce qui pourrait entraîner un biais dans l'évaluation des complications.

Kenneson et ses collaborateurs [2018] ont présenté des données qui ont été rapportées par les patients eux-mêmes ou par un parent/proche aidant et consignées dans un registre (*NBS-MSUD Connect*). Pour certains paramètres, la collecte des données a fait appel à la perception ou à la mémoire du patient ou du proche aidant, ce qui peut amener un problème relativement à l'exactitude des données. Par ailleurs, les patients inclus dans l'étude n'ont pas mentionné la forme de leucinose dont ils étaient atteints, ce qui pourrait entraîner un biais dans l'évaluation de ce résultat.

L'étude de Morton et ses collaborateurs [2002] présente des particularités. Elle a regroupé des cas chez qui la leucinose a été diagnostiquée à la naissance¹⁹, des cas

¹⁹ Onze cas ont été reconnus parce qu'un autre membre de la fratrie était atteint de la leucinose et sept autres cas l'ont été parce que les parents étaient tous les deux porteurs du variant pathogène p.393Y>N.

repérés par dépistage néonatal et des cas identifiés cliniquement. Tous ces cas appartenaient à la communauté mennonite et possédaient le même variant pathogène qui semble spécifique à cette communauté. Ce variant engendre une forme classique de la leucinose. Tous les cas ont été suivis par les mêmes professionnels de la santé dans le même centre de soins spécialisés pour enfants. La connaissance approfondie de la maladie par l'équipe médicale (étude prospective, prévalence élevée) a sans doute influé favorablement sur le moment du diagnostic et sur le début des soins apportés aux cas repérés cliniquement. Les résultats ne peuvent donc probablement pas être généralisés à d'autres contextes.

Tableau 6 Caractéristiques des études retenues pour l'évaluation de l'efficacité du dépistage néonatal de la leucinose

Étude Pays	Type de devis Analyses statistiques	Issues cliniques évaluées	Dépistage néonatal			Repérage clinique		
			n	Type de leucinose	Durée du suivi	n	Type de leucinose	Durée du suivi
Kenneson <i>et al.</i> , 2018 États-Unis	Rétrospectif oui	Croissance	19	n.r.	n.r	8	n.r.	n.r
Couce <i>et al.</i> , 2015 Espagne	Rétrospectif oui	Stabilité métabolique et hospitalisations, développement cognitif, atteintes motrices et les autres symptômes psychiatriques	8	4 classiques 4 modérés	5,8 ans (moyenne)	6	Classique	3,4 ans (totale)
Quental <i>et al.</i> , 2010 Portugal	Rétrospectif non	Décès, développement cognitif, atteintes motrices et les autres symptômes psychiatriques	5	Classique	3,6 ans (moyenne)	27	Classique	12,4 ans (moyenn e)
Simon <i>et al.</i> , 2006a Allemagne	Rétrospectif oui	Stabilité métabolique et hospitalisations	10	Classique	n.r. †	10	Classique	n.r. †
Morton <i>et al.</i> , 2002* États-Unis	Prospectif non	Stabilité métabolique et hospitalisations	6	Classique	11 ans‡	8	Classique	11 ans‡

* Cette étude comportait également un groupe de 18 patients repérés en raison de leur histoire familiale, qui n'est pas présenté.

† Les enfants repérés cliniquement et ceux repérés par le dépistage néonatal l'ont tous été durant la période allant 1999 à 2005.

‡ Durée maximale du suivi.

5.2. Issues cliniques

5.2.1. Mortalité

Seule l'étude de Quental et ses collaborateurs [2010] rapporte le décès de patients atteints de la leucine d'après le mode de repérage (tableau 7). Les six décès ont été observés dans le groupe de patients repérés d'après leurs signes cliniques. Aucun décès n'a été rapporté dans le groupe de patients identifiés par le dépistage néonatal. Le suivi des patients s'est échelonné sur 3,6 ans pour les patients repérés par dépistage néonatal et sur 12,4 ans pour les patients repérés cliniquement. Trois des six décès se sont produits avant l'âge de 11 mois, dont deux avant la fin du premier mois de vie. Un décès s'est produit à 7 ans et l'âge au décès n'a pas été rapporté pour les deux derniers cas. Le faible nombre de patients dans chaque groupe ne permet toutefois pas de formuler des conclusions concernant l'efficacité du dépistage néonatal pour réduire la mortalité.

Tableau 7 Décès rapportés d'après le mode de repérage

Étude	n	Mode de repérage	
		Dépistage néonatal	Repérage clinique
Quental <i>et al.</i> , 2010	32	0/5	6/27

5.2.2. Stabilité métabolique et hospitalisations

Une corrélation significative entre le nombre de jours où la concentration plasmatique de la leucine est élevée et les atteintes cognitives a été démontrée [Schiff *et al.*, 2016; Muelly *et al.*, 2013; Strauss *et al.*, 2013; Hoffmann *et al.*, 2006; Hilliges *et al.*, 1993; Kaplan *et al.*, 1991]. Ce paramètre a donc été évalué dans deux des études qui ont comparé la concentration de la leucine plasmatique chez les patients chez qui la leucine a été dépistée à la naissance avec celle des patients repérés cliniquement [Couce *et al.*, 2015; Simon *et al.*, 2006a]. Dans ces deux études, les auteurs ont comparé le nombre de jours avec une concentration de leucine supérieure à 1 000 μM dans les deux groupes (tableau 8). Pour ce faire, la concentration de leucine plasmatique a été mesurée chaque jour, pendant leur hospitalisation, du moment du dépistage ou de l'instauration du traitement au moment où la leucine est descendue sous la barre des 1 000 $\mu\text{mol/L}$. Dans ces études, le groupe de patients soumis au dépistage néonatal de la leucine a été associé à un nombre significativement moins élevé de jours avec la leucine élevée comparativement au groupe repéré cliniquement.

De plus, d'après deux études, le nombre de jours d'hospitalisation est inférieur dans le groupe repéré par dépistage néonatal, et ce, significativement dans l'étude de Couce et ses collaborateurs [Couce *et al.*, 2015; Morton *et al.*, 2002]. Dans cette même étude, le nombre de décompensations métaboliques ainsi que le nombre d'admissions en milieu hospitalier est aussi plus faible dans le groupe ayant participé au dépistage néonatal. Il n'y a pas eu de différence significative pour ces deux paramètres (valeur de p non mentionnée), ce que les auteurs attribuent au faible nombre de patients dans chacun des groupes. Dans cette étude, les patients repérés cliniquement ont été suivis 3,4 ans et les patients qui ont participé au dépistage néonatal ont été suivis 5,8 ans en moyenne.

Tableau 8 Stabilité métabolique et hospitalisation

Étude	n	Issue clinique	Mode de repérage		p
			Dépistage néonatal (n)	Repérage clinique (n)	
Couce <i>et al.</i> , 2015	14	Nombre de jours avec leucine > 1 000 µmol/L (moyenne)	0,9 jour (8)	6,6 jours (6)	0,001
		Nombre d'hospitalisations (moyenne)	1,6 admission (8)	5,3 admissions (6)	n.s.
		Nombre de jours d'hospitalisation (moyenne)	8,8 jours (8)	53 jours (6)	0,005
		Nombre décompensations métaboliques (moyenne)	0,7 (8)	6,6 (6)	n.s.
Simon <i>et al.</i> , 2006a	20	Nombre de jours avec leucine > 1 000 µmol/L (médiane)	9,5 ± 4 jours (10)	14,9 ± 4 jours (10)	0,01
Morton <i>et al.</i> , 2002	18	Nombre de jours d'hospitalisation en période néonatale (moyenne)	5,3 jours*	8,7 jours*	n.r.

* Nombres calculés par l'INESSS à partir de l'information disponible dans l'étude.

5.2.3. Croissance

Kenneson et ses collaborateurs [2018] ont mesuré la croissance des patients atteints de la leucinose en calculant le score Z de la taille selon l'âge²⁰. La proportion de patients avec un score Z plus élevé que - 1 est significativement plus forte chez les patients repérés par dépistage néonatal que chez les patients repérés cliniquement (tableau 9).

Tableau 9 Croissance score Z de la taille selon l'âge

Étude	n	Mode de repérage		p
		Dépistage néonatal	Repérage clinique	
Kenneson <i>et al.</i> , 2018	27*	11/19 (58 %)	1/8 (13 %)	0,038

* Les auteurs ont utilisé les données de 27 des 31 patients pour ce calcul.

5.2.4. Atteintes neurocognitives, motrices et symptômes psychiatriques

Deux études ont comparé la présence de retards cognitifs et moteurs entre les groupes chez qui la leucinose a été dépistée à la naissance et ceux chez qui cette maladie a été repérée d'après leurs signes cliniques. Couce et ses collaborateurs [2015] n'ont rapporté aucun patient repéré par dépistage néonatal avec un index psychomoteur et/ou un quotient intellectuel inférieur à 85²¹ comparativement à 67 % des patients repérés

²⁰ Un score z correspond au nombre d'écarts-types d'un point qui le séparent de la moyenne.

²¹ Un QI de 100 représente la valeur moyenne dans la population avec un écart-type de 15. Les échelles utilisées pour la détermination des valeurs sont l'échelle *Wechsler Intelligence Scale* (WISC R) pour les enfants d'âge scolaire, l'échelle *McCarthy Scales of children's Abilities* (MSCA) pour les enfants d'âge préscolaire et l'échelle de Brunet-Lézine pour les bébés.

d'après leurs signes cliniques (4/6). Ces auteurs ont aussi répertorié trois patients dont le diagnostic a été posé à la suite du dépistage néonatal et qui présentaient des troubles neuropsychiatriques (2 cas de trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité et un patient avec des troubles de l'humeur) (tableau 10). Toutefois, aucune comparaison n'a été effectuée avec les valeurs trouvées dans la population en général concernant les troubles d'hyperactivité et de l'humeur.

Quental et ses collaborateurs [2010] ont classé les patients d'après leur atteinte neurodéveloppementale. Dans le groupe repéré par dépistage néonatal, 2 patients sur 3 ont eu un développement neurologique normal comparativement à 9 patients repérés cliniquement sur 19. Des retards de légers à sévères ont été observés chez huit patients repérés cliniquement. Deux autres patients de ce groupe ont présenté un retard global de développement ou des difficultés d'apprentissage. Aucune comparaison n'a été effectuée avec les valeurs trouvées dans la population en général à propos des difficultés d'apprentissage. Des symptômes de troubles moteurs ont été observés dans les deux groupes. En effet, un des patients repérés par dépistage néonatal souffrait d'ataxie et deux patients du groupe repéré d'après leurs signes cliniques souffraient de diplégie spastique²² et de tétraparésie spastique²³, respectivement (tableau 10).

Tableau 10 Développement cognitif, atteintes motrices et symptômes psychiatriques

Étude	n	Issue clinique	Mode de repérage		p
			Dépistage néonatal	Repérage clinique	
Couce <i>et al.</i> , 2015	14	Index de développement psychomoteur/quotient intellectuel normal (≥ 85)	8/8 (100 %)	4/6 (67 %)	n.r.
	14	Troubles neuropsychiatriques (TDAH, troubles de l'humeur)	3/8	0/6	n.r.
Quental <i>et al.</i> , 2010	22*	Neurodéveloppement normal	2/3 (67 %)	9/19 (47 %)	n.r.
		Retard léger (Neurodéveloppement)	0/3 (0 %)	3/19 (16 %)	n.r.
		Retard modéré (Neurodéveloppement)	0/3 (0 %)	3/19 (16 %)	n.r.
		Retard sévère (Neurodéveloppement)	0/3 (0 %)	2/19 (11 %)	n.r.
		Retard global de développement	0/3 (0 %)	1/19 (5 %)	n.r.
		Difficultés d'apprentissage	0/3 (0 %)	1/19 (5 %)	n.r.
		Troubles moteurs	1/3 (33 %)	2/19 (11 %)	n.r.

* Aucune donnée n'est disponible pour 2 patients repérés par dépistage néonatal et 1 patient repéré cliniquement; 6 patients sont décédés dans le groupe des patients repérés d'après leurs signes cliniques.

²² Forme de paralysie cérébrale infantile caractérisée par une hypertonie et une spasticité neuromusculaire.

²³ Paralysie légère simultanée des quatre membres, qui résulte de l'augmentation du réflexe tonique d'étirement.

Kenneson et ses collaborateurs [2018] ont mentionné que des comorbidités neuropsychologiques ont été rapportées pour 9 des 31 patients qui ont commencé la diète avant 60 jours de vie et pour 5 des 7 patients qui ont commencé la diète après les 2 premiers mois ($n = 38$, $p = 0,050$). Les patients montraient généralement des troubles de santé mentale comme le TDAH ($n = 8$), des troubles de l'humeur ($n = 7$) et de l'anxiété ou de la dépression ($n = 6$).

Points saillants

Aucune donnée n'a été recensée concernant l'efficacité du dépistage néonatal de la leucinose pour réduire la fréquence des épisodes de décompensation, les troubles neurodéveloppementaux et la mortalité.

Toutefois, le dépistage néonatal permettrait de réduire le nombre de jours où la concentration de leucine plasmatique se trouve à des niveaux toxiques. Or, celle-ci serait corrélée avec la sévérité des atteintes cognitives.

6. INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL

Aucune étude comparative n'a été repérée concernant l'innocuité du dépistage néonatal de la leucinose, que ce soit sur le plan des risques physiques ou psychosociaux.

Les enjeux éthiques et sociaux associés au dépistage néonatal, ainsi que la perspective des patients et des citoyens à propos de ces enjeux, ont fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS afin de soutenir l'évaluation de la pertinence du dépistage néonatal des EIM.

Considérant l'importance des enjeux éthiques et sociaux communs à l'ensemble des maladies évaluées, ils sont abordés de façon plus détaillée dans le document *Dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme : enjeux éthiques, perspective citoyenne et perspective des patients, parents et proches aidants*, disponible sur le site Web de l'INESSS. Les comités consultatif, d'excellence clinique et de suivi ont soulevé divers éléments qui sont abordés dans la discussion du présent document.

L'évaluation de la performance du test de dépistage de la leucinose souligne que le dépistage ne détectera pas les cas de leucinose intermittente et la majorité des cas de leucinose intermédiaire. Le facteur majeur qui contribue au risque de faux négatifs à la suite du dépistage néonatal de la leucinose est la non-détection des cas qui présentent la forme intermittente ainsi que de certains patients qui sont atteints de la forme intermédiaire. Les faux négatifs comportent des risques sur plusieurs plans. Sur le plan médical, l'établissement d'un diagnostic et l'instauration du traitement pourraient être retardés. Quant à la population, sa confiance envers les programmes de dépistage et le système de santé en général risque d'être compromise par les résultats faux négatifs [Petticrew *et al.*, 2001].

Points saillants

Aucune étude comparative n'a été repérée concernant l'innocuité du dépistage néonatal de la leucinose, que ce soit sur le plan des risques physiques ou psychosociaux.

Le dépistage de la leucinose s'accompagne d'un risque de faux négatifs. Ces situations ont des conséquences importantes sur les plans éthique et psychosocial.

7. STATUT DU DÉPISTAGE NÉONATAL AU NIVEAU INTERNATIONAL

La description de la situation actuelle du dépistage est basée sur la revue de la littérature et sur un survol de certains sites Web. Elle est fournie à titre d'information contextuelle et non comme un intrant à l'évaluation de la pertinence du dépistage.

Plusieurs programmes de dépistage néonatal offrent le dépistage de la leucinose par MS/MS sur un échantillon sanguin. Aux États-Unis, 49 États en font le dépistage. Deux pays d'Amérique Centrale et du Sud, le Costa Rica et l'Uruguay, dépistent aussi la leucinose. En Europe, au moins 17 pays feraient le dépistage néonatal de la leucinose. L'Australie et la Nouvelle-Zélande l'offrent aussi dans leur programme, ainsi que six pays d'Asie [Therrell *et al.*, 2015].

Au Canada, toutes les provinces et tous les territoires offraient le dépistage de la leucinose en 2019, à l'exception du Québec²⁴ [AHS, 2019a; Cadham Provincial Laboratory, 2019; Roy Romanow Provincial Laboratory, 2019; PDNM, 2019; Perinatal Services BC, 2018; NSO, 2018]²⁵.

La décision d'implanter ou non un dépistage ne repose pas nécessairement sur une décision prise à la suite d'une revue systématique des données probantes [Taylor-Phillips *et al.*, 2018; ASHG/ACMG, 2000]. Quelques avis se prononçant sur la pertinence du dépistage néonatal de la leucinose ont été retracés. Ces avis peuvent inclure des prises de position par les autorités responsables du dépistage néonatal, des associations professionnelles ou des agences d'évaluation des technologies. L'objectif de la présente section est de faire état des conclusions et des arguments trouvés dans ces avis, et non pas d'apprécier la qualité de la démarche évaluative qui a mené à ces prises de position. Certains ont recommandé le dépistage néonatal de la leucinose (tableau 11), alors qu'une organisation n'a pas formulé de recommandation claire à propos de ce dépistage (tableau 12).

Tableau 11 Prises de position en faveur du dépistage néonatal de la leucinose

Organisme	Pays	Argument en faveur	Enjeu particulier
Haute Autorité de Santé [HAS, 2020]	France	Le dépistage de MSUD est recommandé car : le dépistage permettra d'accélérer le diagnostic et d'instaurer rapidement le traitement qui réduit la morbidité, les séquelles	- Un résultat négatif au dépistage n'exclut pas les formes intermédiaire et intermittente. - Prévoir une optimisation de la transmission des prélèvements de sang

²⁴ La liste des EIM trouvées par l'intermédiaire du programme de dépistage de Terre-Neuve et du Labrador a été obtenue par communication personnelle avec la généticienne clinique responsable du programme de dépistage.

²⁵ La liste des maladies dépistées dans le programme de dépistage néonatal de Terre-Neuve et du Labrador a été obtenue par un échange de courriels avec la personne responsable du programme dans cette province.

Organisme	Pays	Argument en faveur	Enjeu particulier
		neurologiques et améliore la qualité de vie des patients.	séché dans les 24 heures après le prélèvement.
Human Genetics Society of Australasia [HGSA, 2019]	Australasie (Australie et Nouvelle-Zélande)	Le dépistage de la leucinose est fortement recommandé, car : - le diagnostic précoce présente un avantage démontré. - l'avantage du diagnostic précoce justifie les coûts. Il existe des tests appropriés, et des services de suivi sont disponibles.	Aucun
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux [INESSS, 2013]	Québec	- Dépistage néonatal jugé pertinent à la suite d'une analyse de décision multicritère par la méthode EVIDEM. - Recommande l'ajout de la leucinose dans la 3^e vague d'implantation.	Proportion des résultats faux positifs variable d'après les algorithmes.
UK National Screening Committee [UK NSC, 2013]	Royaume-Uni	- Simplicité et fiabilité du test, VPP de 50 % au moment du projet pilote (2012-2013). - Preuves de l'efficacité d'un traitement précoce. - Lignes directrices disponibles et consensus des experts sur le traitement et la présentation de la maladie. - Le rapport entre le coût et l'efficacité de l'implantation du dépistage de la leucinose serait avantageux. - Processus en place pour rapporter les faux négatifs.	Aucune étude <i>randomisée</i> pour évaluer l'efficacité du dépistage de la leucinose sur la mortalité ou la morbidité.
American College of Medical Genetics and Genomics [ACMG, 2006]	États-Unis	À la suite de l'utilisation d'un système de notation qui intègre des avis d'experts et des preuves scientifiques, le score obtenu pour cette EIM était supérieur au seuil choisi pour recommander le dépistage.	Une meilleure compréhension de cette maladie sera possible avec le dépistage systématique et un suivi à long terme des patients.

Organisme	Pays	Argument en faveur	Enjeu particulier
Health Council of the Netherlands [HCN, 2005]	Pays-Bas	Sévérité de la maladie et disponibilité d'un traitement efficace.	Le taux de faux positifs a été estimé à 1 sur 10 000 nouveau-nés soumis au dépistage.

Sigles et acronymes : ACMG : American College of Medical Genetics and Genomics; EIM : erreur innée du métabolisme; EVIDEM : *Evidence and Value: Impact on Decision Making*; HCN : Health Council of the Netherlands; INESSS : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux; UK NSC : National Screening Committee du Royaume-Uni; VPP : valeur prédictive positive.

Tableau 12 Évaluation du dépistage néonatal de la leucinose sans recommandation formelle

Organisme (année)	Pays	Argumentaire sur le dépistage néonatal
AVALIA-T [Einoder Moreno et Atienza Merino, 2013]	Espagne	- Les preuves de l'efficacité du dépistage sont de faible qualité. - Les résultats du dépistage sont disponibles après l'apparition des symptômes dans plus de 80 % des cas. - La sensibilité du test de dépistage par MS/MS varie d'après les études. - La mise en application d'un protocole qui maximise la sensibilité et la spécificité du test de dépistage par MS/MS est requise avant l'implantation d'un programme. - Les niveaux de leucine au moment du diagnostic des patients repérés par dépistage néonatal sont plus bas que ceux observés chez les non-participants.

Sigle : MS/MS : spectrométrie de masse en tandem.

Points saillants

Le dépistage néonatal de la leucinose est implanté dans plus d'une trentaine de pays et dans toutes les provinces canadiennes.

Sur le plan international, plusieurs organisations, autorités responsables du dépistage néonatal, associations professionnelles ou agences d'évaluation des technologies se sont prononcées en faveur du dépistage néonatal de la leucinose.

Une organisation espagnole a émis des réserves concernant la difficulté d'obtenir les résultats du test de dépistage au moment opportun.

8. ASPECTS ORGANISATIONNEL ET ÉCONOMIQUE

8.1. Revue de littérature sur les enjeux organisationnels

Les enjeux organisationnels colligés à partir des données contextuelles et expérientielles obtenues lors des rencontres avec les experts seront abordés principalement dans le chapitre « Discussion ». Un survol de la littérature, limité aux enjeux organisationnels du dépistage néonatal sanguin des maladies métaboliques et des maladies rares, a permis de faire ressortir différents enjeux organisationnels tels que : les retards dans le transport, dans l'analyse des échantillons et dans la transmission des résultats du dépistage, le manque de ressources humaines, les limites des systèmes de gestion des données et des lacunes dans la communication des résultats.

8.1.1. Viabilité et gouvernance des programmes de dépistage

Le rapport d'évaluation du Programme québécois de dépistage sanguin des maladies génétiques chez le nouveau-né de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) recommandait en 2006 la création d'un cadre de référence qui devait en préciser les grands paramètres, identifier les instances décisionnelles et lui conférer le statut de programme en santé publique. Il était également suggéré que le MSSS établisse un mécanisme pour évaluer la pertinence d'ajouter d'autres maladies au dépistage [INSPQ, 2006]. Un cadre de référence a été élaboré en 2013 et mis à jour en 2018 [MSSS, 2018]. Les limites du système d'information du programme étaient également mises en évidence dans le rapport de l'INSPQ, et l'importance de se doter des moyens nécessaires pour être en mesure d'évaluer autant la performance que l'impact du programme était soulignée. Une telle approche nécessite la mise à niveau du système d'information, mais également la détermination des arrimages à établir et des données à recueillir autant en amont (nombre de naissances par établissement) qu'en aval (diagnostics, prise en charge par les centres spécialisés et issues cliniques des patients) des analyses de laboratoire. Kemper et ses collaborateurs [2019] ont souligné que l'amélioration continue de la qualité est une composante essentielle à l'amélioration des soins et du suivi à long terme après un dépistage.

8.1.2. Collecte de données

La collecte, dans une base de données centralisée, des données relatives au dépistage et au suivi des maladies rares permettrait de s'assurer que tous les enfants qui ont reçu un diagnostic auront accès aux soins et traitements requis selon leur condition. Cela permettrait aussi d'améliorer les connaissances sur ces maladies et d'optimiser les soins et traitements [Sahai *et al.*, 2010]. Dans le domaine des maladies rares en général, dépistées ou non, l'amélioration des connaissances est un enjeu important. Les registres sont des outils efficaces autant pour la recherche que pour l'amélioration de la qualité du traitement clinique, car ils permettent notamment de suivre l'évolution d'une maladie dans une population et de recourir aux services qui en découlent. Un registre nécessite cependant des ressources financières significatives à long terme pour en assurer la

qualité et la pérennité [Kemper *et al.*, 2019]. Par ailleurs, Bailey et Zimmerman [2019] ont discuté du besoin de partenariat associé aux programmes de dépistage néonatal en recherche et développement. Selon ces auteurs, des études portant sur des milliers d'enfants ayant participé au dépistage ne peuvent être réalisées sans la collaboration de l'organisme qui gère le programme national de dépistage néonatal.

L'importance des données administratives de qualité a été soulevée dans l'étude de Wang et ses collaborateurs [2014] qui ont analysé l'utilisation des services de soins aigus en croisant les données de suivi des enfants qui avaient reçu un diagnostic d'EIM avec les données administratives et les données sur les hospitalisations pendant une période s'étendant jusqu'à trois ans. Cela s'est avéré utile pour évaluer le devenir clinique, identifier les populations à risque d'avoir besoin de soins spécialisés et comprendre le profil d'utilisation des soins et services selon l'EIM diagnostiquée.

8.1.3. Trajectoire de soins

Le rapport des enquêtes EurordisCare2²⁶ et EurordisCare3 menées auprès de 12 000 répondants dans 20 pays d'Europe et portant sur l'expérience des patients atteints d'une maladie rare, dépistée ou non, et sur leurs attentes relativement au diagnostic et aux soins a été publié en 2009. Ce rapport soulignait que l'errance diagnostique est le premier obstacle pour les patients atteints d'une maladie rare et que ce retard avant d'obtenir le bon diagnostic est perçu comme responsable de conséquences graves [EURORDIS, 2009]. Les lacunes sur le plan de l'information transmise au moment de l'annonce du diagnostic et du soutien psychologique pendant l'attente du diagnostic ont aussi été soulevées comme des problèmes communs. Ainsi, 87 % des 12 000 participants venant de différents pays européens croient qu'un soutien psychologique devrait être proposé à tous pendant l'attente de la confirmation diagnostique, et plus de 95 % des participants ont exprimé le besoin de recevoir une meilleure information sur la maladie au moment du diagnostic [EURORDIS, 2009].

Dans le même ordre d'idées, une enquête du Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO) menée en 2010²⁷ auprès de 292 patients atteints d'une maladie rare et de proches aidants révèle que, selon la majorité des participants, l'éducation et l'information des médecins et professionnels de la santé favoriseraient l'obtention d'un diagnostic précoce et une meilleure prise en charge. Selon cette enquête, l'accès au soutien psychologique était difficile pour la majorité des répondants. D'après le RQMO, la formation/information et la prise en charge psychosociale sont deux des six thèmes

²⁶ EURORDIS (European Organisation for Rare Diseases) est une alliance d'associations de patients sur les maladies rares, financée en partie par la Commission européenne. Elle a mené un vaste programme d'enquêtes internationales, dont les sondages EurordisCare2 sur les délais diagnostiques pour huit maladies rares et EurordisCare3 sur la perspective des patients concernant les services médicaux et sociaux (besoins, accès, satisfaction, attentes).

²⁷ Selon les résultats d'un sondage en ligne anonyme et confidentiel publié sur le site Web du Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO) et adressé aux personnes atteintes d'une maladie rare, aux parents d'enfants atteints et aux proches aidants d'individus atteints.

critiques qui devraient se trouver dans une stratégie québécoise en matière de maladies rares [RQMO, 2019].

8.1.4. Délai avant l'obtention du résultat du dépistage

Pour qu'un programme de dépistage soit en mesure de prévenir les complications et séquelles des EIM, le résultat du test de dépistage devrait être disponible avant l'apparition des symptômes. L'obtention des résultats en temps opportun est donc un facteur critique dans le cas des maladies qui peuvent se manifester précocement. Actuellement, au Québec, le résultat du dépistage est connu lorsque le nouveau-né a entre 10 et 13 jours de vie.

Par le biais d'entrevues avec des responsables de laboratoire de dépistage de 16 États américains, Simon et ses collaborateurs [2019] ont exploré les processus et procédures qui accélèrent ou retardent l'obtention et la communication des résultats dans le cadre d'un programme de dépistage. Les facteurs les plus importants sont les processus de collecte des échantillons, le transport, la préparation et l'analyse des échantillons, et enfin, la production du rapport des résultats. Selon cette étude, afin de réduire les délais, plusieurs États américains se sont récemment tournés vers des transporteurs privés pour acheminer les échantillons vers le laboratoire central. Ils ont également élargi leurs heures d'ouverture et, pour certains, augmenté le nombre hebdomadaire de jours d'ouverture, passant de cinq à six ou sept jours [Simon *et al.*, 2019]. À cet égard, Turner et ses collaborateurs [2019b] ont décrit les améliorations récentes apportées au programme de dépistage de la Caroline du Nord, dont l'utilisation d'un service de transporteur privé de nuit qui permet de tester les échantillons le lendemain de leur prélèvement et l'ouverture du laboratoire pendant une période de six jours par semaine et les jours fériés.

8.1.5. Communication du résultat du dépistage et coordination de la prise en charge

Une bonne coordination entre le laboratoire d'analyse et le personnel qui assure la prise en charge à la suite d'un résultat de dépistage positif est essentielle pour optimiser le début des traitements. Le recours à un système électronique de gestion de l'information à la fine pointe de la technologie, qui relie les unités d'obstétrique des hôpitaux aux laboratoires d'analyse et aux centres de références facilite cette coordination selon l'étude de Simon et ses collaborateurs [2019]. Certains programmes utilisent aussi un système d'alertes programmées qui permet d'avertir les centres de références en cas de résultat présumé positif avant la production d'un rapport complet [Simon *et al.*, 2019]. Ces stratégies avaient aussi été recommandées par un groupe d'experts à la rencontre annuelle de l'Association of Public Health Laboratories [Tanksley, 2015]. La coordination des soins, et de tous les besoins en santé, par un centre médical de référence est aussi indispensable au succès d'un suivi à long terme [Kemper *et al.*, 2019].

8.1.6. Impact du dépistage sur l'offre de services

Selon une enquête réalisée au Royaume-Uni, l'évolution de la science, des traitements et des technologies va constamment entraîner des questions relatives à la pertinence du dépistage de nouvelles maladies. L'ajout de nouvelles maladies aux programmes de dépistage augmente nécessairement le besoin en services spécialisés. L'offre de services doit donc être développée parallèlement à l'expansion du dépistage de façon à permettre l'accès à des services équitables dans l'ensemble des régions couvertes par un programme de dépistage des maladies métaboliques héréditaires [Burton *et al.*, 2006].

L'ajout de nouvelles maladies à des programmes de dépistage augmente aussi les taux de référence et la fréquence des résultats faux positifs. Conséquemment, tous les nouveau-nés qui obtiennent un résultat de dépistage positif, dont les faux positifs, sont référés en urgence pour confirmer leur diagnostic, pour la plupart des maladies, ce qui peut surcharger le système de santé. L'impact des résultats faux positifs lors du dépistage des EIM sur l'utilisation des services de santé pendant les premières années de vie a été étudié par quelques auteurs. Dans une étude réalisée en Pennsylvanie par l'intermédiaire d'un sondage auprès de parents de bébés âgés de 6 à 12 mois, il n'y aurait pas davantage d'utilisation des services de santé en début de vie (0 - 6 mois) par les enfants qui ont eu un résultat faux positif que par ceux qui ont eu un résultat normal suivant le dépistage de vingt maladies [Lipstein *et al.*, 2009]. Une autre étude, basée sur des données administratives, arrive à la conclusion que les enfants qui ont eu un résultat de dépistage faux positif pour une EIM en particulier ont une fréquence d'utilisation des services significativement plus élevée durant leur première année de vie que les enfants dont le résultat du dépistage était négatif [Karaceper *et al.*, 2016]. Il ne semble pas y avoir de consensus entre les différentes études qui ont chacune des spécificités pouvant affecter ces évaluations, notamment la ou les maladies en cause, la source des données, les critères d'inclusion/exclusion et le nombre de cas.

8.1.7. Enjeux organisationnels du système de santé spécifiques à la leucine

L'apparition précoce des symptômes de la leucine classique présente un défi organisationnel pour plusieurs programmes de dépistage néonatal, dont celui du Québec, pour obtenir les résultats en temps opportun. En effet, la grande majorité des nouveau-nés atteints de la leucine présenteront des symptômes avant leur 10^e jour de vie.

À cet égard, Tal et ses collaborateurs [2015] ont réalisé un audit de la procédure de dépistage néonatal du programme australien afin d'identifier les causes possibles des délais avant l'obtention des résultats. Selon le programme de dépistage de l'Australasie, 95 % des résultats du dépistage doivent être obtenus en dix jours ou moins. Dans cette étude, les quatre patients atteints de la leucine étaient tous symptomatiques au moment de l'obtention de leur résultat de dépistage et ils n'avaient pas encore reçu un diagnostic sur la base de la présentation clinique. Même si les patients ont pu recevoir un diagnostic plus rapidement grâce au dépistage, les auteurs ont tout de même mentionné que l'obtention des résultats aurait pu être accélérée si les échantillons étaient arrivés

plus tôt au laboratoire d'analyse. Selon leurs observations, des retards au moment du prélèvement sanguin au département d'obstétrique, avant l'envoi des échantillons vers le laboratoire d'analyse ainsi qu'à l'arrivée des échantillons au laboratoire pendant la fin de semaine peuvent retarder le début des analyses par le laboratoire.

Wilson et ses collaborateurs [2007] rapportent un cas de leucinose où le patient s'est présenté à l'hôpital avec des symptômes d'encéphalopathie et où il a reçu son diagnostic de leucinose le lendemain grâce au dépistage néonatal auquel il avait préalablement participé. Les auteurs ont rapporté que, même si un diagnostic plus précoce aurait été optimal, le résultat du test de dépistage néonatal aura permis un diagnostic plus rapide que s'il avait été posé uniquement d'après la présentation clinique. Afin d'accélérer le processus, les auteurs suggèrent que le prélèvement sanguin soit effectué à 48 heures de vie et qu'un transport rapide soit fait vers le laboratoire pour une analyse immédiate.

8.2. Revue de la littérature économique

Aucune étude repérée n'a évalué le coût, ni l'impact budgétaire du dépistage néonatal sanguin de la leucinose au Québec.

Entre 2012 et 2017, le coût annuel moyen des produits alimentaires fournis à un patient atteint de la leucinose par le PAQTMMH a fluctué entre 9 287 \$ et 17 540 \$²⁸. D'après le rapport annuel du PAQTMMH, la leucinose est une des maladies pour lesquelles les coûts du traitement diététique (préparations commerciales et aliments) seraient parmi les plus élevés, soit plus de 17 000 \$ par année par patient, tous âges confondus. Cette somme pourrait même atteindre plus de 26 000 \$ par année chez les patients âgés de 12 à 18 ans [PAQTMMH, 2017].

Quatre études qui ont évalué l'efficacité du dépistage néonatal de la leucinose ailleurs dans le monde ont été repérées. Une de ces études est canadienne [Cipriano *et al.*, 2007], deux ont été effectuées aux États-Unis [Tiwana *et al.*, 2012; Carroll et Downs, 2006] et une autre a été menée en Angleterre [Chilcott *et al.*, 2013].

Étude de Cipriano et ses collaborateurs

Cette étude canadienne présente une analyse coût-efficacité de l'expansion du programme ontarien de dépistage néonatal sanguin par la MS/MS [Cipriano *et al.*, 2007]. Les maladies ont été considérées individuellement ou en groupes. Pour la leucinose, les auteurs ont estimé que l'incidence serait de 1 cas sur 82 900 nouveau-nés et que 84 % des patients seraient atteints d'une maladie sévère. Les auteurs ont émis l'hypothèse que l'espérance de vie des patients atteints de la forme sévère de la leucinose diagnostiquée précocement serait de 35 ans, alors que celle des patients repérés d'après leurs signes cliniques serait de 20 ans. D'après leur modélisation, la leucinose,

²⁸ La conversion en dollars canadiens de 2018 a été effectuée en prenant en considération l'indice des prix à la consommation (IPC) pour le Québec pour tenir compte de l'inflation entre l'année considérée dans le rapport et l'année de référence (c.-à-d. 2018). L'outil de la Banque du Canada (Feuille de calcul de l'inflation) est disponible à : <https://www.banqueducanada.ca/taux/renseignements-complementaires/feuille-de-calcul-de-linflation/>.

prise individuellement, serait la 4^e EIM pour laquelle le rapport coût-efficacité du dépistage serait le plus avantageux parmi les 21 maladies considérées. Cette étude présente toutefois des limites, dont des intrants cliniques qui ne correspondent pas aux données trouvées dans la littérature et une espérance de vie qui ne semble pas concorder avec les données issues de la littérature. En excluant les coûts de démarrage et de maintenance des appareils, le ratio coût-efficacité incrémental du dépistage néonatal sanguin de la leucinose serait de 20 135 \$ CA de 2019 par année de vie gagnée.

Étude de Tiwana et ses collaborateurs

Cette étude coût-utilité portant sur l'ajout de plusieurs maladies au programme de dépistage existant a été menée au Texas aux États-Unis [Tiwana *et al.*, 2012]. Les auteurs ont employé un modèle de Markov dans leur évaluation. Pour la leucinose, ils ont estimé que l'incidence serait de 1 cas sur 400 000 naissances au Texas. Les auteurs ont comparé le coût pour un patient atteint de la leucinose lorsqu'un dépistage néonatal était fait à celui payé pour un patient repéré d'après ses signes cliniques. L'efficacité a été mesurée en termes d'années de vie ajustées en fonction de la qualité (AVAQ) en comparant les deux stratégies. Les auteurs ont évalué à 4 001 \$ USD/AVAQ (ou 5 332 \$ CA²⁹ de 2019 par AVAQ) le RCEI du dépistage néonatal de la leucinose. Cependant, ils rapportent des limites qui concernent notamment le niveau d'incertitude entourant les intrants employés provenant de la littérature ou de l'opinion d'experts.

Étude de Chilcott et ses collaborateurs

Cette étude est une analyse coût-utilité de l'ajout de cinq maladies au programme de dépistage néonatal du Royaume-Uni, dont la leucinose [Chilcott *et al.*, 2013]. Les maladies ont été évaluées individuellement. L'analyse coût-utilité a tenu compte des coûts directs des soins de santé et des services sociaux ainsi que des bénéfices, avec un horizon temporel à vie. La prévalence à la naissance et les paramètres du test de dépistage ont été extraits de publications scientifiques. Les données portant sur la survie et la morbidité des patients atteints provenaient de séries de cas publiées. Les années de vie ajustées selon la qualité (AVAQ) ont été calculées avec un outil qui comprend une dimension cognitive pour tenir compte des séquelles neurologiques possibles. Le coût marginal et le coût des séquelles ont été estimés d'après un projet pilote mené au Royaume-Uni, l'opinion d'experts et les données disponibles dans la littérature.

Les auteurs ont effectué l'analyse sur une cohorte hypothétique d'environ 3,65 millions de nouveau-nés, soit le nombre de naissances attendues au Royaume-Uni pendant les 5 années subséquentes. Ils ont estimé, à partir des données disponibles sur la prévalence, que 26,82 cas de leucinose seraient repérés par dépistage néonatal dans cette cohorte. Selon leur modèle, les auteurs concluent que la stratégie de dépistage de la leucinose domine la stratégie sans dépistage, puisqu'elle représente un gain en années de vies ajustées en fonction de la qualité et à un coût moindre.

²⁹ La conversion en dollars canadiens de 2019 a été effectuée avec CCEMG - EPPI-Centre Cost Converter, disponible à : <https://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/default.aspx>.

Étude de Carroll et Downs

Les auteurs ont rapporté les résultats d'une analyse coût-utilité du dépistage de sept EIM aux États-Unis, dont la leucine [Carroll et Downs, 2006]. Les maladies ont été évaluées individuellement et comparées avec un scénario dans lequel la maladie n'était pas dépistée. Dans leur analyse, les auteurs ont employé une prévalence de 0,6 cas sur 100 000 naissances et estimé l'efficacité du dépistage néonatal pour prévenir les complications à 93 % pour la paralysie cérébrale et à 53 % pour les retards de développement. La stratégie de dépistage de la leucine a dominé la stratégie qui consiste à ne pas la dépister, étant associée à une meilleure efficacité pour des coûts moindres. Les auteurs mentionnent que le rapport coût-efficacité du dépistage de toutes les maladies évaluées sauf deux est considérée comme avantageux. Les auteurs ont calculé des valeurs critiques pour les intrants importants (sensibilité du test, coût d'un résultat faux positif, coût d'un retard de développement sévère, etc.) pour tester la robustesse de la dominance de la stratégie de dépistage.

8.3. Modèle d'efficience

L'INESSS a réalisé une analyse coût-efficacité pour disposer d'une estimation applicable au Québec afin d'évaluer l'ajout de la leucine à la plateforme de dépistage néonatal sanguin par MS/MS en comparaison avec le repérage d'après les signes cliniques. Cette analyse a été réalisée selon la perspective du système public de santé et de services sociaux, avec un horizon temporel à vie, des cycles annuels de modélisation et un taux d'actualisation de 1,5 %. Pour comparer le dépistage néonatal de la leucine (DN) au repérage clinique (RC), la somme des coûts actualisés et la somme des années de vie gagnées actualisées ont été calculées pour chaque stratégie. La différence de coûts actualisée sera mise en relation avec la différence d'efficacité mesurée en années de vie et présentée sous forme de ratio coût-efficacité incrémental (RCEI). La figure 2 montre la façon dont le RCEI est calculé.

Figure 2 Équation du ratio coût-efficacité incrémental

$$RCEI = \frac{Coûts_DN - Coûts_RC}{Années\ de\ vie_DN - Années\ de\ vie_RC} = \frac{\Delta Coûts}{\Delta Années\ de\ vie}$$

Sigles : DN : dépistage néonatal sanguin de la MSUD; RC : repérage clinique de la MSUD; Δ : différence.

Le modèle

Le modèle appliqué pour évaluer l'efficience est un modèle de survie partitionné semi-markovien. Ce choix de modélisation est basé principalement sur trois raisons : 1) ce modèle est validé par une agence d'évaluation des technologies de la santé reconnue (NICE)³⁰, 2) ce modèle est adaptable à divers types de pathologies³¹, et 3) ce modèle est

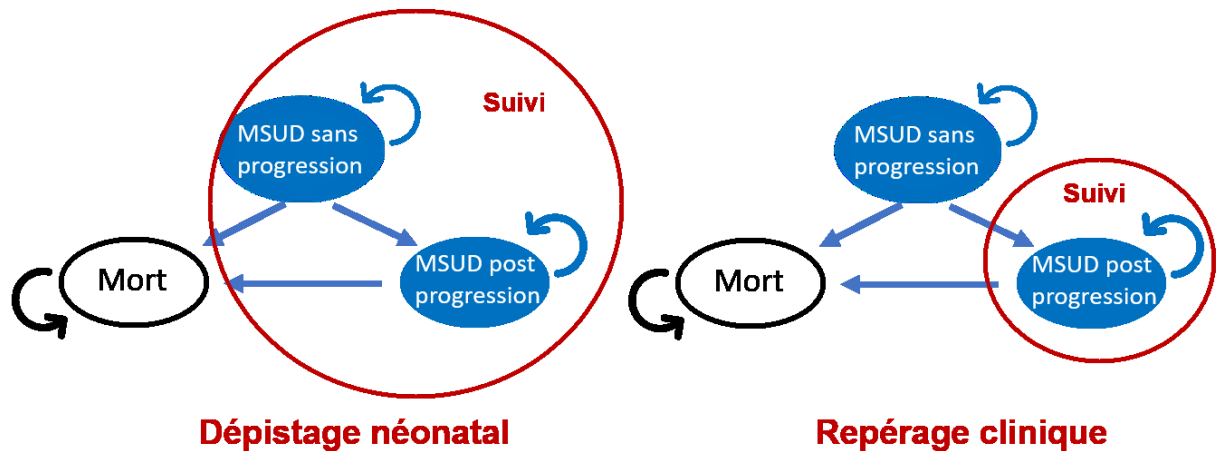
³⁰ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Partitioned survival analysis TSD, disponible à : <http://nicedsu.org.uk/technical-support-documents/partitioned-survival-analysis-tds/>.

³¹ York Health Economics Consortium (YHEC). Partitioned survival model [site Web], disponible à : <https://yhec.co.uk/glossary/partitioned-survival-model/>.

compatible avec les données disponibles. En effet, l'utilisation de ce modèle à trois états de santé est cohérente avec l'évolution clinique de la leucinoïse où l'accumulation de métabolites toxiques se produit graduellement jusqu'à un point de non-retour à partir duquel des complications irréversibles surviennent. Lorsque cet état se manifeste, la survie est compromise. Le modèle englobe trois états : mort, MSUD sans progression et MSUD postprogression. MSUD sans progression représente l'état de santé avant l'atteinte du point de non-retour et MSUD postprogression l'état où la survie est diminuée.

La figure 3 illustre les différents états ainsi que les transitions possibles entre ceux-ci. Dans le cadre du dépistage néonatal de la leucinoïse, les patients sont suivis, qu'ils soient à l'état MSUD sans progression ou à l'état MSUD postprogression. Dans un contexte de repérage d'après les signes cliniques, seuls les patients atteints de la leucinoïse qui ont démontré une progression de leur maladie seront suivis par le réseau de la santé et des services sociaux (RSSS). Les cas modélisés migrent, au cours de leur première année de vie, de l'état sans progression à celui postprogression.

Figure 3 États modélisés et transitions



Intrants cliniques et économiques

Les intrants cliniques et économiques employés sont détaillés à l'[annexe E](#).

Le modèle d'efficacité inclut les différents tests liés au dépistage tels que le test de première intention, la reprise du test, le test de deuxième intention et les tests de confirmation diagnostique. Les faux positifs et les faux négatifs ainsi que le dépistage familial en cascade suivant un résultat positif sont également inclus dans le modèle.

L'analyse tient compte de trois types de complications de la leucinoïse : les hospitalisations (nombre de jours), les complications neurocomportementales (TDAH, dépression, anxiété) et les complications cognitives (déficience intellectuelle). Aucune preuve directe de l'efficacité du dépistage pour réduire l'occurrence et la gravité de la déficience intellectuelle n'a pu être trouvée dans la littérature. Toutefois, le dépistage néonatal permettrait de réduire le nombre de jours où la concentration de la leucine plasmatique se trouve à des niveaux toxiques. Or, celle-ci serait corrélée avec la sévérité des atteintes cognitives [Couce *et al.*, 2015; Simon *et al.*, 2006a]. Des preuves indirectes,

soit la corrélation négative significative entre le quotient intellectuel des patients et l'âge au diagnostic, ont donc été employées pour modéliser les complications cognitives [Couce *et al.*, 2015; Hoffmann *et al.*, 2006; Hilliges *et al.*, 1993; Kaplan *et al.*, 1991; Snyderman, 1988]. Des preuves de l'efficacité du dépistage néonatal pour réduire la durée des hospitalisations sont aussi disponibles [Couce *et al.*, 2015; Morton *et al.*, 2002]. Aucune différence statistiquement significative n'a cependant été trouvée concernant les complications neurocomportementales entre les groupes de patients repérés d'après leurs signes cliniques et ceux chez qui la leucine a été dépistée à la naissance. De plus, aucune étude n'a démontré que le dépistage néonatal préviendrait les décès, les retards globaux de développement et la récurrence des épisodes de décompensation métabolique. À défaut de preuves relatives à l'efficacité, la même courbe de survie sans progression a servi pour la modélisation dans le contexte du dépistage néonatal et du repérage clinique.

Selon les seuils de détection employés dans les différents programmes de dépistage, la forme classique est la forme majoritairement détectée par le dépistage MS/MS [Puckett *et al.*, 2010; Oglesbee *et al.*, 2008; Bhattacharya *et al.*, 2006]. Conséquemment, seule la forme classique a été modélisée, et la forme intermédiaire a été exclue. Il est à noter que, selon les experts consultés, 85 % des patients au Québec sont atteints de la forme classique. La répartition des cas symptomatiques et asymptomatiques a pu être calculée sur la base de 32 cas repérés dans la littérature. L'incidence cumulative en fonction de l'âge est présentée au tableau 13 [Castells *et al.*, 2019; Zeynalzadeh *et al.*, 2018; Gupta *et al.*, 2015; Tal *et al.*, 2015; Heldt *et al.*, 2005]. Comme le résultat du dépistage est généralement disponible entre le 10^e et le 13^e jour de vie au Québec, entre 18,8 % et 9,4 % des cas de leucine classique seront asymptomatiques au moment de l'obtention des résultats du dépistage. Dans la modélisation, seulement les nouveau-nés atteints de la leucine pour lesquels les résultats du dépistage néonatal sont obtenus en temps opportun ont été considérés. Il est possible que, pour certains nouveau-nés qui présentent des symptômes avant l'obtention du résultat du dépistage, celui-ci permette tout de même d'accélérer le diagnostic. Étant donné le manque de données à cet égard, un tel avantage n'a pas pu être modélisé.

Tableau 13 Incidence cumulative des cas symptomatiques et asymptomatiques de la leucine classique chez 32 patients

<u>Jour</u>	<u>Symptomatique (n, %)</u>		<u>Asymptomatique (n, %)</u>	
1	0	0 %	32	100 %
2	2	6,3 %	30	93,8 %
3	3	9,4 %	29	90,6 %
4	4	12,5 %	28	87,5 %
5	9	28,1 %	23	71,9 %
6	10	31,3 %	22	68,8 %
7	18	56,3 %	14	43,8 %

<u>Jour</u>	<u>Symptomatique (n, %)</u>		<u>Asymptomatique (n, %)</u>	
8	20	62,5 %	12	37,5 %
9	22	68,8 %	10	31,3 %
10	26	81,2 %	6	18,8 %
11	27	84,4 %	5	15,6 %
12	28	87,5 %	4	12,5 %
13	29	90,6 %	3	9,4 %
14	31	96,9 %	1	3,1 %
15	32	100 %	0	0 %

Abréviation : n : nombre d'individus.

Résultats

Le tableau 14 présente les coûts associés au dépistage néonatal et au repérage clinique de la leucinose sur un horizon temporel à vie et selon la perspective du système public de santé et de services sociaux. Ces résultats correspondent au dépistage d'une année permettant de repérer 0,57 cas de leucinose par an dont 0,08 cas asymptomatique au moment où les résultats seraient disponibles. Un cas entier atteint de leucinose asymptomatique serait donc repéré en temps opportun tous les 12,5 ans. Ces valeurs ont été calculées à partir de la proportion de cas asymptomatiques au moment de l'obtention des résultats du dépistage et des données de prévalence publiées par Moorthie et ses collaborateurs [2014].

Tableau 14 Coûts annuels estimés pour le dépistage néonatal et le repérage clinique par secteur d'activité

Description	Dépistage néonatal	Repérage clinique	Différence
Dépistage	160 136 \$	- \$	160 136 \$
RSSS	14 444 \$	24 586 \$	- 10 142 \$
RAMQ	7 597 \$	8 218 \$	- 621 \$
PAQTMMH	56 921 \$	51 696 \$	5 225 \$
Hébergement	8 143 \$	66 504 \$	- 58 361 \$
Soins palliatifs	1 415 \$	1 529 \$	- 114 \$
Total	248 657 \$	152 532 \$	96 125 \$

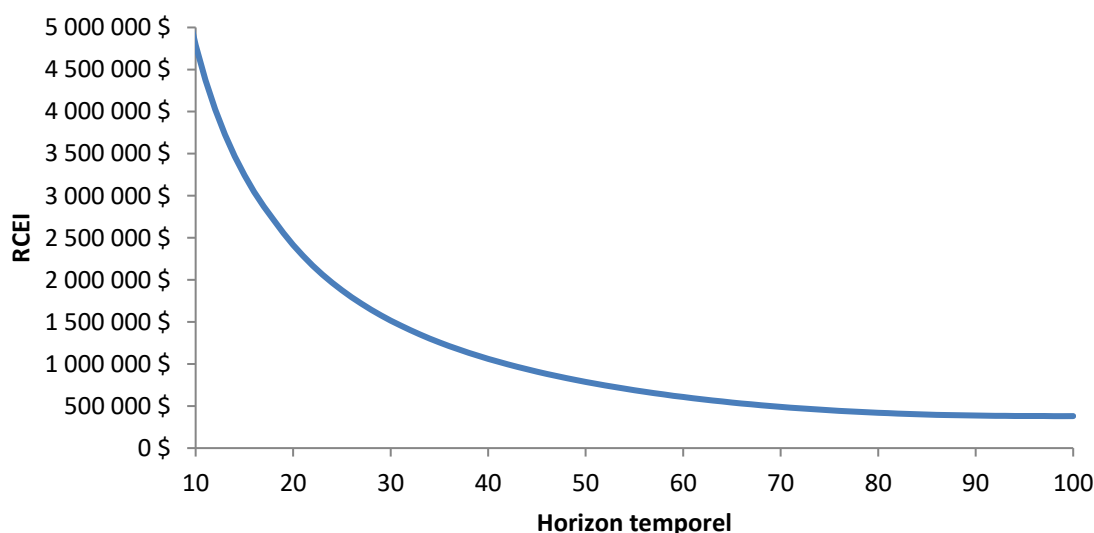
Les coûts additionnels générés par le dépistage sont supérieurs aux économies générées principalement par la diminution de la sévérité de la déficience intellectuelle et le recours à l'hébergement. Sur le plan de l'efficacité, le dépistage néonatal de la leucinose est associé annuellement à 3,22 années de vie gagnées actualisées contre 2,97 pour le repérage clinique, soit une différence de 0,25 année de vie gagnées actualisée.

En considérant les coûts incrémentaux de 96 125 \$ et les gains en efficacité différentiels de 0,25 année de vie gagnée actualisée, le RCEI est évalué à 380 309 \$ par année de vie gagnée. Le dépistage néonatal de la leucinose est associé à une augmentation des coûts et une augmentation de l'efficacité par rapport au repérage clinique de cette EIM. L'effet le plus important sur les coûts se situe sur le plan de l'hébergement parce que la prise en charge précoce des cas de leucinose semble entraîner une diminution de la proportion des cas atteints d'une déficience intellectuelle de modérée et sévère qui ont recours à ces services.

Analyses de sensibilité

Une analyse de sensibilité déterministe univariée a suggéré que l'horizon temporel est un des paramètres qui influent fortement sur les résultats concernant l'efficacité. La figure 4 illustre le fait que le RCEI décroît à mesure que l'horizon temporel considéré s'allonge, sans toutefois franchir la barre du RCEI nul. Pour un horizon temporel de 41 à 42 années, le RCEI passe sous la barre des 1 M \$ par année de vie gagnée.

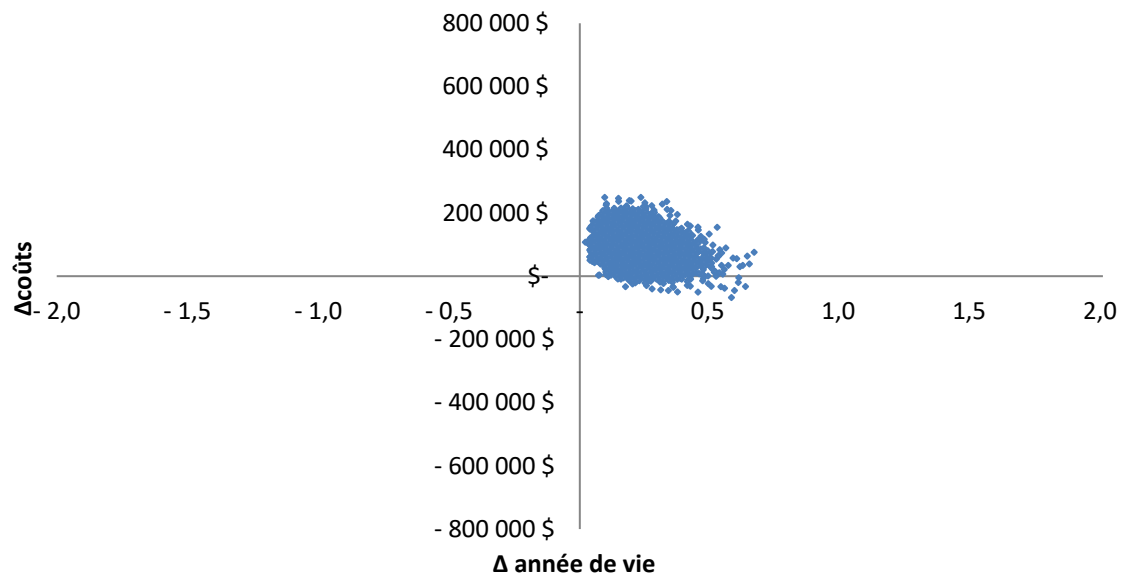
Figure 4 RCEI en fonction de l'horizon temporel



Cette analyse de l'efficacité contient beaucoup d'incertitude étant donné la rareté des données relatives à certains intrants dans un contexte de maladie rare [Harari, 2016]. Pour mesurer le niveau de robustesse des résultats, une analyse probabiliste du modèle d'efficacité a été réalisée par simulation de Monte-Carlo dans laquelle les paramètres varient simultanément selon leur fonction de distribution. Les paramètres pris en considération ainsi que leur distribution sont présentés en [annexe E](#), tableau E 9. Dans 80 % de ces simulations basées sur un horizon temporel à vie, l'estimation du RCEI est comprise entre 165 000 \$ et 1 005 000 \$ par année de vie gagnée. Le résultat de ces 10 000 simulations est présenté dans la figure 5 sous la forme d'un nuage de points.

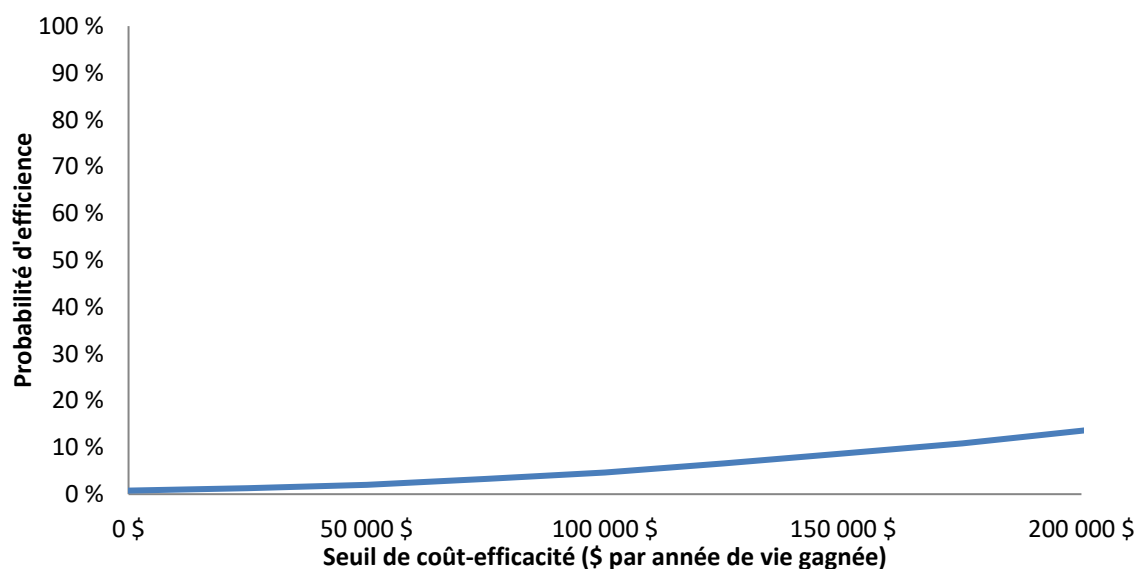
La majorité des points est contenue dans le 1^{er} quadrant où le différentiel de coûts est positif et le différentiel d'efficacité est lui aussi positif. En d'autres mots, les coûts sont élevés pour obtenir des avantages. Selon les intervalles de confiance à 80 %, le différentiel d'efficacité varie de 0,11 à 0,31 année de vie gagnée et le différentiel de coûts de 42 000 \$ à 142 000 \$.

Figure 5 Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste



À partir de ces 10 000 points, une courbe d'acceptabilité a pu être tracée, et celle-ci est présentée à la figure 6. Selon ces analyses de sensibilité, la probabilité que le ratio soit inférieur à 200 000 \$ par année de vie gagnée, par exemple, serait de 14 %.

Figure 6 Courbe d'acceptabilité



Limites et discussion du modèle d'efficience

L'analyse de l'efficience comporte plusieurs limites. D'abord, le dépistage néonatal sanguin de la leucinose permettrait une diminution de la gravité de la déficience intellectuelle, ce qui se traduit non seulement par une meilleure espérance de vie, mais aussi par une meilleure qualité de vie. Or, la pondération des années de vie gagnées par la qualité de vie chez les enfants est déconseillée et elle n'a pas été considérée [Ungar, 2011; Sung *et al.*, 2010; Griebisch *et al.*, 2005]. La différence en années de vie pondérées par la qualité de vie serait plus importante que la différence mesurée en années de vie gagnées et, par conséquent, une telle analyse pourrait être en faveur du dépistage sanguin néonatal par rapport au repérage clinique de la leucinose.

Les résultats présentés englobent les coûts générés pour le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Cependant, les dépenses d'autres ministères, comme le ministère de l'Éducation, sont aussi susceptibles d'être tributaires du nombre de personnes atteintes d'une déficience intellectuelle. De plus, si l'analyse avait été réalisée selon une perspective sociétale, la perte de revenu des parents et de l'enfant qui présente des complications liées à la leucinose aurait aussi pour effet d'augmenter le différentiel de coût, ce qui pourrait faire pencher la balance en faveur du dépistage néonatal sanguin de la leucinose. D'un autre côté, le dépistage néonatal occasionne également des coûts pour les familles qui ont reçu un résultat faux positif, lesquels n'ont pas été pris en considération dans l'analyse.

L'analyse de l'efficience tient compte du fait que, si on se fie aux séries de cas recensées, seulement 9,4 % à 18,8 % des patients atteints d'une leucinose classique seraient asymptomatiques au moment de l'obtention des résultats du dépistage. Dans l'éventualité où les processus en place seraient revus et si une réduction des délais d'obtention des résultats était possible, il pourrait être intéressant de reprendre cette analyse de l'efficience. En effet, un délai plus court améliorerait la proportion de cas de leucinose dépistés en temps opportun et le différentiel d'efficacité en faveur du dépistage néonatal sanguin. Cette amélioration du processus pourrait aussi influencer sur le temps opportun et l'efficience du dépistage d'autres EIMs.

Une approche conservatrice a été privilégiée tout au long de la modélisation. Il y a notamment eu la décision de ne pas modéliser les complications pour lesquelles aucune étude n'avait rapporté de résultats de l'efficacité statistiquement significatifs, dans le but d'éviter l'introduction d'un biais favorable au dépistage. Ce même principe de prudence a guidé le choix des intrants lors de la modélisation des hospitalisations.

Dans l'interprétation des résultats, il importe de garder à l'esprit qu'un haut niveau d'incertitude est inévitable en ce qui a trait aux intrants cliniques dans un contexte de maladies rares. Le modèle d'efficience présenté représente néanmoins une estimation du coût par année de vie gagné adaptée au contexte québécois et reposant sur les meilleures données disponibles. Certains paramètres ont été validés par des experts consultés et d'autres paramètres ont été estimés directement à partir de la revue de la littérature.

8.4. Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés à une éventuelle introduction du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie MS/MS de la leucinosé sur la plateforme de dépistage sanguin néonatal. Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de 12,5 ans, selon la perspective du système de soins québécois. Cet horizon temporel a été retenu parce qu'en moyenne tous les 12,5 ans un patient atteint de la leucinosé classique recevrait un diagnostic alors qu'il serait encore asymptomatique au moment où les résultats du dépistage néonatal seraient obtenus, ce qui équivaut à 0,08 cas par an tel que mentionné à la section 8.3. L'analyse d'impact budgétaire repose sur des données épidémiologiques issues de la littérature recensée et sur des hypothèses appuyées par des experts et par la littérature.

Population cible

Sur la base des données épidémiologiques de Statistique Canada, 83 900 naissances sont prévues au Québec au cours de la prochaine année. Parmi ces nouveau-nés, selon un taux de participation de 97,6 % au dépistage néonatal, 82 000 participeraient au programme de dépistage. Sur la base d'un taux de résultats anormaux de 0,24 % au test de première intention, 190 tests de deuxième intention seraient nécessaires pour repérer 1,9 cas annuellement qui seraient ensuite référés au centre de référence pour un test de confirmation et qui entamerait la démarche diagnostique et thérapeutique. Les enfants avec un résultat positif au dépistage seraient suivis pendant au moins une semaine, alors que ceux chez qui le diagnostic est confirmé seraient suivis à vie. Au terme des tests de confirmation, environ 0,58 nouveau-né par an sera atteint de la leucinosé, selon l'estimation de prévalence d'un nouveau-né atteint sur 140 000 naissances. Le tableau 15 présente la population de nouveau-nés qui pourraient participer à chaque étape du processus de dépistage sanguin de la leucinosé advenant l'introduction de cette procédure au programme.

Tableau 15 Nombre attendu de tests au regard de la population admissible et participant au dépistage néonatal sanguin de la MSUD au Québec

Année	1	2	3	4	11	12	Total 12,5
N ^{bre} de naissances	83 900	83 678	83 457	83 235	81 685	81 463	1 035 543
Test de 1 ^{re} intention*	85 981	85 754	85 527	85 300	83 710	83 483	1 061 224
Test de 2 ^e intention	193	193	192	192	188	188	2 388
Test de confirmation	2	2	2	2	2	2	23

*Le nombre de test de première intention effectués inclut les reprises de tests estimés à une proportion de 5 %.

Résultats

En considérant les coûts associés aux tests de dépistage, aux tests diagnostiques et à la prise en charge des cas potentiels de leucinose, les coûts des professionnels de la santé couverts par le RSSS et la RAMQ ainsi que les coûts assumés par le PAQTMMH, l'introduction du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie MS/MS de la leucinose représente des coûts annuels de près de 174 000 \$ à 179 000 \$. Sur un horizon temporel de 12,5 ans, une somme totale de près de 2,2 M \$ est nécessaire pour dépister un cas de leucinose qui serait asymptomatique au moment où les résultats du dépistage seraient disponibles. Le tableau 16 présente les coûts relatifs aux tests de dépistage et diagnostiques ainsi qu'aux premières étapes de la prise en charge. Les intrants cliniques et économiques employés dans l'analyse sont détaillés au tableau F 1 de l'[annexe F](#).

Tableau 16 Coûts liés au dépistage et à la prise en charge à court terme de la MSUD

Année	1	2	3	4...	...11	12	Total 12,5
Test de 1^{re} intention	159 924 \$	159 502 \$	159 080 \$	158 657 \$	155 701 \$	155 279 \$	1 973 877 \$
Test de 2^e intention	11 594 \$	11 563 \$	11 533 \$	11 502 \$	11 288 \$	11 257 \$	143 114 \$
Test de confirmation	174 \$	174 \$	173 \$	173 \$	170 \$	169 \$	2 151 \$
Coûts de prise en charge	2 067 \$	2 062 \$	2 056 \$	2 051 \$	2 013 \$	2 007 \$	25 520 \$
Conseil génétique	4 626 \$	4 614 \$	4 601 \$	4 589 \$	4 504 \$	4 491 \$	57 095 \$
PAQTMMH	691 \$	689 \$	687 \$	686 \$	673 \$	671 \$	8 531 \$
Coût total	179 076 \$	178 604 \$	178 131 \$	177 658 \$	174 348 \$	173 875 \$	2 210 286 \$

* Les coûts de prise en charge incluent les coûts couverts par le RSSS et ceux couverts par la RAMQ.

Sigle : PAQTMMH : Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires

Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité de type probabiliste ont été effectuées pour caractériser l'incertitude associée aux intrants cliniques et économiques à l'aide de simulations de Monte-Carlo comprenant 10 000 itérations. Les données démographiques, la prévalence de la maladie, les coûts des tests, l'horizon temporel nécessaire pour repérer un cas asymptomatique avant l'obtention du résultat de son test de dépistage et les coûts associés à la prise en charge sont les principaux paramètres qui ont varié en analyse de sensibilité. Les variables et distributions sont présentées en [annexe E](#), tableau E 9. Selon ces analyses probabilistes, il est estimé que l'augmentation des coûts pourrait se situer, dans plus de 80 % des cas, entre 2,2 M \$ et 3,4 M \$ pour repérer un cas de leucinose asymptomatique avant l'obtention du résultat du test de dépistage.

Limites et discussion de l'analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire exclut des coûts non spécifiques à la leucínose et, de ce fait, les coûts projetés peuvent être sous-estimés. L'estimation de l'impact budgétaire repose sur les meilleures données disponibles dans la littérature et sur les données de coûts adaptées au Québec, mais il n'en demeure pas moins qu'elle est tributaire des incertitudes concernant les intrants cliniques liés à la rareté de la maladie.

Points saillants

Quelques études portant sur les défis organisationnels de l'expansion d'un programme de dépistage ont été recensées. Les délais dans la transmission des résultats du dépistage, des lacunes dans la communication entre les différents intervenants et le manque de ressources humaines sont les enjeux les plus souvent cités.

Des enjeux organisationnels sont à prévoir pour obtenir les résultats des tests de dépistage néonatal au moment opportun.

Les conclusions des études économiques repérées dans la littérature suggèrent que le dépistage néonatal de la leucínose serait dominant ou que son rapport coût-efficacité serait avantageux considérant les seuils d'efficacité habituellement acceptés.

Sur un horizon temporel à vie et selon la perspective du système de santé et des services sociaux québécois, le RCEI du dépistage néonatal est estimé, par le modèle d'efficacité de l'INESSS, à 380 000 \$ par année de vie gagnée par rapport au repérage basé sur les signes cliniques. Les résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste indiquent qu'il existe une probabilité de 80 % que l'estimation du RCEI soit comprise entre 165 000 \$ et 1 005 000 \$ par année de vie gagnée.

L'analyse d'impact budgétaire effectuée par l'INESSS suggère que l'introduction du dépistage néonatal sanguin de la leucínose par spectrométrie MS/MS au programme de dépistage pourrait engendrer des coûts de près de 2,2 M \$ pour un cas dépisté en temps opportun sur un horizon de 12,5 ans.

DISCUSSION

Problématique de santé

La leucinose est un désordre du métabolisme des trois acides aminés essentiels à chaînes ramifiées, soit la leucine, l'isoleucine et la valine. Elle résulte d'un déficit de l'activité de l'enzyme BCKAD qui cause l'accumulation à des niveaux toxiques des BCAA dans le plasma et les tissus. En Occident, la prévalence de la leucinose se situerait autour de 1 cas sur 140 000 [Moorthie *et al.*, 2014]. La prévalence de cette maladie au Québec n'est pas connue mais, selon les experts du comité consultatif en dépistage néonatal, plus d'une douzaine de patients seraient actuellement suivis dans les centres de référence. D'ailleurs, 15 patients étaient inscrits au Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies héréditaires selon le rapport annuel de 2016-2017.

La leucinose se présente sous quatre formes cliniques. La forme la plus répandue et la plus sévère est la forme classique. Les symptômes, qui se présentent en période néonatale souvent au cours de la première semaine de vie, sont une odeur de sirop d'érable dans le cérumen et l'urine, de la léthargie, le refus de s'alimenter ainsi que l'apparition de mouvements de boxe et de pédalage. Le développement d'une encéphalopathie mène à un coma progressif, à des troubles neurologiques graves ainsi qu'à de la détresse respiratoire. Sans prise en charge médicale, le décès peut survenir au cours des semaines ou des mois qui suivent. Les autres formes, soit la leucinose intermittente et intermédiaire, sont moins répandues et l'âge à l'apparition des premiers symptômes, tout comme la présentation clinique, peut être variable. Les experts du comité consultatif en dépistage ont mentionné que 85 % des patients suivis au Québec seraient atteints de la forme classique. Les autres patients seraient atteints de la forme intermittente.

En se basant sur une revue de littérature comportant principalement des séries de cas, l'âge moyen à l'apparition des symptômes de la leucinose classique a pu être estimé à 7,8 jours avec un intervalle entre 2 et 15 jours. D'après les données tirées de séries de cas, les enfants atteints de la leucinose classique repérés sur la base de leurs symptômes ont reçu leur diagnostic entre 7,9 et 15,4 jours de vie, et 69 % d'entre eux auraient eu leur diagnostic avant 14 jours de vie. Étant donné la précocité des symptômes de la leucinose classique, seulement 9 à 19 % des enfants recevraient leur résultat de dépistage en temps opportun dans le contexte québécois, c'est-à-dire avant l'apparition de leurs symptômes. Toutefois, malgré l'arrivée des résultats de dépistage après l'apparition des symptômes, le diagnostic pourrait être posé plus rapidement chez certains enfants, surtout chez ceux qui habitent loin des centres de référence.

Modalités diagnostiques et thérapeutiques

Malgré certains signes caractéristiques comme l'odeur de sirop d'érable chez le nouveau-né, le diagnostic repose sur la quantification de la leucine, de l'isoleucine et de la valine [Schiff *et al.*, 2016]. La présence d'allo-isoleucine ($> 5 \mu\text{mol/L}$), un acide aminé dérivé de la transamination de l'isoleucine qui s'accumule chez les patients atteints de toutes les formes de la leucinose, confirmera le diagnostic.

Des analyses de l'activité enzymatique peuvent permettre d'identifier le type de la leucinose, puisqu'une activité enzymatique entre 0 et 2 % est observée dans la forme classique. Au Québec, selon les experts consultés, cette pratique serait peu courante étant donné que l'analyse des acides aminés plasmatiques combinée à la présentation clinique serait suffisante pour poser le diagnostic. Des analyses moléculaires pourraient toutefois être effectuées dans les cas où un diagnostic prénatal serait nécessaire ou qu'une forme intermittente de la leucinose serait suspectée et que les acides aminés plasmatiques seraient normaux.

La marche à suivre pour le traitement aigu et chronique de la leucinose fait l'objet de lignes directrices et elle est généralement bien acceptée [Frazier *et al.*, 2006]. La prise en charge médicale de la phase aiguë nécessite une intervention médicale immédiate afin de réduire par dialyse et hémofiltration la concentration élevée de leucine plasmatique. Cette pratique est combinée à une alimentation parentérale/entérale riche en énergie sans protéines. Pour contrôler les niveaux de leucine plasmatique en tout temps, l'alimentation du nouveau-né sera composée de préparations pour nourrissons dépourvues d'acides aminés à chaînes ramifiées. Avec la croissance, une diète très stricte sera ensuite instaurée pour le patient. Cette diète sera composée d'aliments spéciaux qui ne contiennent que peu ou pas d'acides aminés ramifiés, de préparations de suite (substituts du lait de vache) ainsi que de fruits et de légumes en quantité contrôlée. Cette diète doit fournir les nutriments indispensables pour un développement physique adéquat et l'énergie nécessaire pour prévenir les épisodes de catabolisme.

Pronostic

Sans traitement, les patients atteints de la forme classique de la leucinose développeront des troubles neurologiques sévères et décéderont au cours des semaines ou des mois suivant l'apparition des premiers symptômes. Les complications à long terme de la leucinose incluent des retards mentaux et de croissance, des troubles moteurs ainsi que des troubles neuropsychiatriques. Malgré une adhérence exemplaire à la diète, le risque d'épisodes de décompensation métabolique ne peut toutefois pas être éliminé chez les patients atteints de toutes les formes de la leucinose. En effet, des facteurs déclenchants comme un stress catabolique, une maladie intercurrente ou un jeûne peuvent précipiter la survenue de la décompensation métabolique.

Plusieurs auteurs ont observé une corrélation négative significative entre le nombre de jours où la leucine est demeurée plus élevée que 1 000 μM et le quotient intellectuel ainsi qu'une corrélation négative significative entre l'âge au diagnostic et le quotient intellectuel [Couce *et al.*, 2015; Hoffmann *et al.*, 2006; Hilliges *et al.*, 1993; Kaplan *et al.*, 1991; Snyderman, 1988]. Ces observations suggèrent que la précocité du diagnostic et de l'amorce du traitement sont importants pour le devenir clinique des patients. D'ailleurs, Morton et ses collaborateurs [2002] ont rapporté 18 cas de nouveau-nés atteints de la leucinose évalués rapidement en raison de leurs antécédents familiaux. Le diagnostic a été fait à 0,7 jour de vie en moyenne et les nouveau-nés ont tous commencé la diète spécialisée à ce moment. Un seul des enfants sur les 18 identifiés avait des symptômes à la naissance. Selon les auteurs, cette prise en charge précoce a permis de diminuer le nombre moyen de jours d'hospitalisation au cours de la première

année à 0,1 jour ainsi que le coût de ces hospitalisations. De plus, selon leurs observations, qui se sont échelonnées entre 1 et 11 ans, ces enfants ont tous eu un développement moteur et cognitif normal.

Toutefois, la rapidité et la qualité de la prise en charge néonatale ne sont pas les seuls facteurs qui influent sur les issues neurologiques à long terme chez les patients atteints de la leucine. Un contrôle métabolique très serré à l'aide de la diète au quotidien, une prise en charge médicale rapide lors des épisodes de décompensation métabolique et le contrôle des maladies intercurrentes au tout début des symptômes à la maison vont aussi contribuer à maintenir un développement cognitif et moteur normal. Malgré une bonne adhérence à la diète et à un contrôle métabolique tout au long de la vie, les patients atteints de la leucine sont plus nombreux à souffrir de troubles neuropsychiatriques comme l'anxiété, la dépression et le TDAH que la population générale [Kennerson *et al.*, 2018; Muelly *et al.*, 2013; Strauss *et al.*, 2010]. L'apparition de ces troubles ne semble pas liée à l'âge au diagnostic, mais elle pourrait être associée au nombre et à la gravité des épisodes de décompensation métabolique [Muelly *et al.*, 2013].

Performance du test de dépistage

Quatorze études, provenant de programmes de dépistage ou de projets pilotes, ont été retenues pour l'analyse de la performance. La méthode appliquée dans ces études a été la spectrométrie de masse en tandem. La concentration de la leucine combinée à l'isoleucine constitue le marqueur principal (Xle). La sensibilité a pu être calculée dans 12 des 14 études retenues. Toutes les études ont montré une sensibilité de 100 %, sauf une qui a présenté une sensibilité de 50 %. Cette valeur est explicable par la présence d'un résultat faux négatif et la présence d'un seul vrai positif. Toutefois, le patient faux négatif aurait été détecté avec les valeurs seuils finales employées par le programme de dépistage. Ainsi, 11 des 12 études retenues respectent la norme du PQDNSU qui stipule qu'un test de dépistage doit avoir une sensibilité supérieure à 99 % (norme 3.1 de > 99 %; [MSSS, 2018]). Cette norme s'applique aussi à la spécificité du test de dépistage. Le comité consultatif en dépistage a toutefois établi qu'une spécificité de 99,975 % serait la valeur minimale à considérer. Les douze études retenues pour le calcul de la spécificité respectent toutes la valeur suggérée par le comité consultatif en dépistage.

Quelques cas de résultats faux négatifs au test de dépistage ont été repérés dans la littérature. Selon les auteurs, ce sont les formes de la leucine intermittente et intermédiaire qui occasionnent des résultats faux négatifs. En raison de la présentation clinique plus tardive de ces formes de la leucine, le niveau de leucine plasmatique ne dépasserait pas le seuil établi par le programme de dépistage chez les patients au moment du prélèvement.

Les données disponibles dans les 12 études utilisées pour calculer la spécificité ont permis de calculer un taux de référence entre 0,46 et 13,99 nouveau-nés sur 100 000 participants au dépistage, respectant ainsi la norme du PQDNSU établie à 35 nouveau-nés référés sur 100 000 participants au dépistage (norme 3.5 de > 99 %;

[MSSS, 2018]). En se basant sur le nombre de naissances au Québec ainsi que sur le taux de participation au programme de dépistage, entre 1 et 12 nouveau-nés pourraient être orientés vers une démarche diagnostique selon l'algorithme utilisé.

La valeur prédictive positive a varié entre 0 et 100 %. Le seul programme de dépistage néonatal repéré dans la littérature [Sinclair *et al.*, 2016] qui utilise un test de deuxième intention (quantification de l'allo-isoleucine) pour diminuer le nombre de résultats faux positifs obtient une VPP de 30 %. Cette étude est la troisième plus performante, mais le faible nombre de cas de leucinose trouvés dans les différents programmes rend difficiles l'interprétation de ces résultats et la comparaison des différents programmes entre eux. En se basant sur les données extraites de l'ensemble des études retenues, 91,8 % des nouveau-nés un bilan diagnostique ont finalement obtenu un résultat négatif.

Efficacité du dépistage néonatal

Certains auteurs suggèrent qu'une intervention précoce comme le dépistage serait bénéfique, car, dans une même famille, les enfants soumis à une diète à un âge plus avancé ne répondaient pas aussi bien à la thérapie que ceux chez qui la maladie avait été détectée et traitée plus tôt [Selim *et al.*, 2014]. Le même constat a été fait par Bouchereau et ses collaborateurs [2017] qui croient que le dépistage néonatal permet un diagnostic précoce, une meilleure prise en charge, un meilleur neurodéveloppement et est associé à un quotient intellectuel normal.

La revue de littérature a permis de colliger l'information sur les issues cliniques des nouveau-nés atteints de la leucinose repérés par dépistage néonatal ou non dans cinq études. Trois d'entre elles ont présenté des comparaisons avec analyses statistiques entre un groupe de patients repérés lors d'un dépistage néonatal et un groupe chez qui la leucinose a été repérée sur la base des symptômes cliniques. Dans ces études, les risques de biais concernant les résultats indirects sur l'efficacité, comme le nombre de jours avec leucinose élevée et le nombre de jours d'hospitalisation, étaient plus faibles que pour les issues cliniques comme les troubles moteurs, la déficience intellectuelle et la mortalité, ce qui implique que les données sur l'efficacité doivent être interprétées avec circonspection.

Certains éléments de preuve indirecte ont été examinés. En effet, plusieurs auteurs ont démontré une relation inverse significative entre le nombre de jours où la concentration de la leucine plasmatique est demeurée élevée ($> 1\,000\ \mu\text{M}$) chez un nouveau-né et son quotient intellectuel. Deux études rapportent une diminution significative de ce nombre de jours dans le groupe qui a participé au dépistage néonatal, ce qui porte à croire que les atteintes cognitives des patients repérés par ce dépistage pourraient être réduites [Couce *et al.*, 2015; Simon *et al.*, 2006a]. Il est toutefois important de mentionner que les patients repérés par dépistage néonatal de ces deux études ont obtenu leur résultat de test de dépistage à 4,6 jours et 7 jours de vie en moyenne. La rapidité de l'obtention des résultats dans les deux études a permis un diagnostic rapide dès le début des symptômes, réduisant ainsi l'intensité de la prise en charge médicale et assurant un meilleur contrôle métabolique. Une des études recense à la fois des cas classiques et des cas intermédiaires dans le groupe de nouveau-nés chez qui la leucinose a été

dépistée. Toutefois, les valeurs individuelles de concentration de la leucine sont disponibles pour chaque cas et elles semblent comparables entre les nouveau-nés peu importe le type de la leucinose.

Dans le contexte québécois, étant donné que les résultats seront disponibles entre 10 et 13 jours de vie, il pourrait être difficile de trouver cet effet positif du dépistage sur la concentration de la leucine plasmatique chez les nouveau-nés atteints de la leucinose, puisque la majorité d'entre eux seront déjà très symptomatiques au moment où les résultats seront disponibles. Lors de l'apparition des symptômes de la leucinose classique, le temps est un élément qui joue en défaveur du patient. La rapidité du programme de dépistage à rendre disponibles ses résultats peut donc moduler l'efficacité de celui-ci.

Un autre paramètre qui a été évalué dans l'analyse de l'efficacité du dépistage est la croissance des patients atteints de la leucinose. Une étude de registre rapporte des données sur la croissance des patients repérés par dépistage néonatal et ceux identifiés d'après leurs signes cliniques. La proportion de patients avec une croissance normale est significativement plus grande dans le groupe qui a participé au dépistage néonatal [Kenneson *et al.*, 2018]. Toutefois, l'âge au diagnostic ainsi que la forme de la leucinose ne sont pas disponibles pour ces patients, ce qui rend difficile l'interprétation de ces résultats et leur extrapolation au contexte québécois.

En résumé, les différentes études recensées n'ont pas pu démontrer de façon significative l'efficacité du dépistage pour réduire l'occurrence des troubles moteurs ni la fréquence des décompensations métaboliques et des décès liés à la leucinose. De plus, aucune preuve directe de l'efficacité du dépistage néonatal sur le plan des atteintes neurodéveloppementales n'a pu être observée.

Le dépistage néonatal ne semble pas avoir d'effet sur le développement de troubles neuropsychiatriques, comme le TDAH, qui peuvent apparaître dès l'enfance chez les patients atteints de la leucinose.

Innocuité du dépistage néonatal

Les préoccupations des membres et experts des différents comités consultés rejoignent les enjeux éthiques répertoriés dans la littérature, qui ont été davantage détaillés dans un document séparé, *Dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme : enjeux éthiques, perspective citoyenne et perspective des patients, parents et proches aidants*. Ils ont notamment insisté sur la nécessité de fournir un soutien psychosocial aux parents dès l'annonce d'un résultat positif au test de dépistage et aussi, à plus long terme, aux enfants atteint d'une EIM. Cela pourrait aider à la gestion de l'anxiété générée par l'annonce d'un résultat de dépistage positif, favoriser l'attachement parental ainsi que l'acceptation et l'adhérence aux traitements advenant un diagnostic confirmé d'une EIM.

Enjeux organisationnels

Un survol de la littérature a permis de faire ressortir différents enjeux organisationnels tels que les délais dans la transmission des résultats du dépistage, des lacunes dans la communication entre les intervenants ainsi qu'un manque de ressources humaines pour

suivre toutes les étapes liées au dépistage et au suivi à long terme des patients atteints d'une maladie métabolique rare.

De plus, les familles consultées, de même que les membres du comité de suivi, ont mentionné qu'une amélioration du processus de communication d'un résultat de dépistage positif serait souhaitable. L'annonce d'un résultat positif a été caractérisée comme étant extrêmement anxiogène. À ce moment marquant, un manque d'information de source fiable sur les maladies dépistées et sur les étapes subséquentes a été déploré par plusieurs. Une meilleure diffusion de l'information sur les EIM aux médecins de famille et aux pédiatres de la province a été suggérée par les membres du comité de suivi, afin que ces professionnels puissent mieux soutenir leurs patients atteints d'une EIM ou en attente de confirmation diagnostique, et ainsi seconder les professionnels spécialisés dans la prise en charge de leurs patients.

Plus précisément, comme le moment opportun est l'enjeu principal lors de l'instauration du dépistage de la leucinose, des lacunes organisationnelles peuvent avoir un impact marqué sur l'efficacité du dépistage de cette maladie. En effet, les nouveau-nés présentent des symptômes très graves dès leurs premiers jours de vie, souvent avant l'obtention du résultat positif du dépistage, et ce, même lorsque les programmes de dépistage sont performants. Plusieurs facteurs majeurs sont susceptibles d'influer sur la vitesse d'obtention des résultats du dépistage, dont le système de transport des échantillons ainsi que le nombre de jours d'ouverture du laboratoire [Tal *et al.*, 2015; Wilson *et al.*, 2007]. Ces facteurs, énoncés tant dans la littérature spécifique à la leucinose que par les experts consultés, ont un effet direct sur la capacité du programme de dépistage à repérer les nouveau-nés atteints de la leucinose avant l'apparition de leurs symptômes. Par exemple, au Québec, où les résultats sont disponibles entre le 10^e et le 13^e jour de vie, le transport est effectué par Postes Canada pour acheminer les échantillons au laboratoire qui est ouvert cinq jours par semaine. Pour sa part, le programme de dépistage de l'Ontario utilise des transporteurs privés et ouvre le laboratoire six jours par semaine. Les résultats sont alors disponibles au jour sept après la naissance dans 96 % des cas [NSO, 2018].

L'afflux de nouveaux cas référés (1 à 12 par an) vers la consultation diagnostique pourrait compromettre la capacité du système à dispenser les services minimaux de suivi, et ce, malgré le fait que le nombre de cas référés est moins élevé que pour d'autres EIM. En effet, compte tenu de la gravité et de la rapidité des symptômes de la leucinose classique, chaque patient orienté implique la mobilisation d'une équipe d'hémodialyse, d'un nutritionniste clinique et d'un technicien de laboratoire affecté au dosage des acides aminés plasmatiques, peu importe le moment de la journée ou de la semaine. Pour les experts consultés, la réduction du nombre de cas référés vers cette démarche serait donc primordiale, et l'utilisation d'un test de deuxième intention, soit la quantification de l'allo-isoleucine par LC-MS/MS, a été suggérée afin d'augmenter la spécificité du test. Toutefois, le test de deuxième intention ajoute une journée d'analyse supplémentaire au délai de 10 à 13 jours avant d'obtenir les résultats du PQDNSU. Advenant une décision positive d'implanter le dépistage de la leucinose, un algorithme

adéquat qui pourrait comprendre plusieurs valeurs seuils devrait être développé par les experts.

À cet égard, les membres des comités ont mentionné que les nouveau-nés repérés par dépistage néonatal sont toujours vus en urgence dans les centres de référence en maladies métaboliques, d'une part en raison de possibles manifestations très précoces de ces maladies, d'autre part pour réduire le délai entre l'appel du centre fiduciaire aux parents et l'offre d'une information et d'une prise en charge plus spécialisées. Ces consultations en urgence ont des répercussions sur les activités usuelles des centres de référence, puisque des consultations moins urgentes doivent alors être déplacées. Elles sont donc faites au détriment des services destinés à d'autres patients, qu'il s'agisse de patients connus dont l'état requiert un suivi périodique ou de nouveaux patients qui n'ont pas encore reçu de diagnostic et de prise en charge spécialisée. Ces délais pourraient avoir des conséquences cliniques.

Certains membres du comité de suivi ont souligné que l'indicateur de performance qui estime la proportion des sujets référés à la suite du dépistage et qui sont vus dans les centres de référence à l'intérieur de délais préétablis ne « capte » pas le déplacement des ressources au détriment d'autres clientèles. Cet indicateur s'avère donc insuffisant pour jauger de la capacité du système à faire face à l'ajout de nouvelles maladies au Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire.

Des membres du comité de suivi a aussi signalé l'effet cumulatif sur la charge de travail de tous les intervenants concernés résultant d'une augmentation annuelle du nombre de nouveau-nés atteints d'une EIM, dont les enfants atteints d'une forme bénigne ou qui ont une longue période asymptomatique, qui seront suivis dans ces centres jusqu'à leur 18^e année ou parfois au-delà. Toutefois, dans le contexte de la leucinose, tous les patients sont symptomatiques et leur état requiert un suivi et un traitement, qu'ils soient repérés sur la base de leurs symptômes cliniques ou identifiés par le dépistage néonatal.

Analyse économique

Dans le but d'évaluer l'impact économique du dépistage néonatal de la leucinose, une revue de la littérature a d'abord été effectuée afin de repérer des études qui auraient évalué l'efficacité de ce dépistage. Aucune étude québécoise n'a été repérée, mais une étude canadienne, deux études américaines et une étude anglaise ont été publiées. Ces études suggèrent que le dépistage néonatal de la leucinose serait dominant ou que le ratio entre le coût et l'efficacité serait avantageux considérant les seuils d'efficacité habituellement acceptés. Ces études présentent certains enjeux de transférabilité. Par conséquent, l'INESSS a réalisé une analyse coût-efficacité du dépistage néonatal de la leucinose au Québec, ainsi qu'une analyse d'impact budgétaire.

Dans un premier temps, le modèle employé pour l'analyse de l'efficacité est un modèle de survie partitionné semi-markovien. Un ratio coût-efficacité incrémental (RCEI) a pu être déterminé en comparant la somme des coûts actualisés et la somme des années de vie gagnées pour le dépistage néonatal et le repérage d'après les signes cliniques, respectivement. Cette analyse a montré qu'une prise en charge précoce des personnes atteintes de la leucinose pourrait potentiellement permettre une diminution des coûts

associés à la déficience intellectuelle et à la prise en charge hospitalière. Toutefois, compte-tenu de la faible prévalence de cas asymptomatiques au moment de l'obtention des résultats du dépistage, ces économies sont peu importantes au regard des sommes requises pour opérationnaliser le dépistage. En effet, selon la perspective du RSSS et un sur un horizon temporel à vie, le RCEI du dépistage néonatal sanguin par rapport au repérage d'après les signes cliniques de la leucineose est évalué à 380 000\$ par année de vie gagnée. Les résultats de l'analyse de la sensibilité indiquent qu'il existe une probabilité de 80 % que le RCEI se situe entre 164 000 \$/AVG et 1 005 00 \$/AVG.

Les conclusions de l'analyse de l'efficacité effectuée par l'INESSS sont différentes de celles trouvées dans la littérature. Les études recensées tendent à conclure à un avantage sur le plan économique. Par ailleurs, la différence entre celles-ci et l'analyse de l'INESSS se trouve dans le choix des intrants et des hypothèses employés, ces dernières étant assorties d'une très grande incertitude. Aucune des quatre études économiques recensées ne mentionne l'obtention des résultats en temps opportun, ce qui rend difficile leur interprétation puisqu'il est impossible de savoir comment cette variable a été intégrée dans les différents modèles. Ces hypothèses vont avoir pour effet d'abaisser le RCEI de façon substantielle. En plus, l'étude de Cipriano [2007] emploie une prévalence presque deux fois plus élevée que celle trouvée dans Moorthie [2014], ce qui influe également sur l'estimation du RCEI. Certains auteurs comme Tiwana et ses collaborateurs [2012] et Chilcott et ses collaborateurs [2013] mesurent l'efficacité en termes d'années de vie ajustées selon la qualité, une mesure que l'INESSS n'a pas utilisée puisqu'elle ne semble pas adaptée pour les enfants [Ungar, 2011; Sung *et al.*, 2010; Griebisch *et al.*, 2005]. Nos conclusions sont donc difficilement comparables. Toutefois, la prise en considération de la qualité de vie aurait pour effet d'influer à la baisse sur le RCEI, et donc de favoriser l'option du dépistage.

De plus, l'INESSS n'a pas tenu compte des avantages potentiels du dépistage chez les enfants déjà symptomatiques, mais pour lesquels l'obtention du résultat du test pourrait néanmoins accélérer le diagnostic et, par le fait même, l'instauration du traitement. Cette hypothèse est difficilement quantifiable et n'a donc pas pu entrer dans la modélisation.

Dans un deuxième temps, une analyse d'impact budgétaire a été réalisée. L'ajout de la leucineose à la plateforme de dépistage néonatal sanguin pourrait entraîner des dépenses additionnelles de 2,2 M \$ sur 12,5 ans, soit le temps nécessaire pour dépister un cas asymptomatique au moment de l'obtention des résultats du dépistage. Cette somme représente un investissement de 174 000 \$ à 179 000 \$ annuellement, qui n'est pas compensé par les économies effectuées grâce à la prise en charge des patients atteints de la leucineose.

Opinion des experts

Les experts du comité consultatif en dépistage se sont montrés en faveur du dépistage néonatal de la leucineose tout en exprimant certaines réserves. C'est principalement la possibilité de pouvoir intervenir plus précocement pour traiter une maladie considérée comme très grave qui a motivé cette position, même si la capacité d'améliorer le devenir

neurologique des enfants atteints a été mise en doute. Des experts ont aussi mentionné que la vitesse d'obtention d'un diagnostic peut varier selon le centre et que les régions éloignées pourraient bénéficier du dépistage. Compte tenu de la détérioration généralement rapide de l'état des nouveau-nés atteints de la leucinose classique et de la nécessité de mobiliser en urgence des interventions et des ressources spécialisées en cas de suspicion de leucinose, les experts ont jugé que le dépistage ne serait envisageable qu'à deux conditions. D'une part, ils ont exprimé le souhait que l'organisation actuelle du dépistage soit revue, de l'acheminement des échantillons jusqu'à la production des résultats, pour rendre ceux-ci disponibles plus rapidement. D'autre part, ils ont jugé qu'un test validé de 2^e intention devrait être utilisé pour réduire le nombre de résultats faux positifs. Il est à noter que les experts n'ont pas eu accès aux résultats des analyses économiques réalisées par l'INESSS lors de la rencontre.

PROCESSUS DÉLIBÉRATIF ET RECOMMANDATION

La problématique de santé, la performance, l'efficacité et l'innocuité du test de dépistage néonatal sanguin de la leucinose par MS/MS ont fait l'objet d'échanges avec les experts du comité consultatif et les membres du Comité d'excellence clinique (CEC) en dépistage des maladies chroniques. La perspective des patients, des parents et des proches aidants, des responsables ou membres d'associations de patients atteints d'une maladie rare et des citoyens a été recueillie concernant les bénéfices et les risques potentiels du dépistage néonatal ainsi que les enjeux soulevés par celui-ci. Cette perspective et ces enjeux, ainsi que ceux soulevés lors des consultations avec les membres du comité consultatif et du comité de suivi, ont été partagés avec les membres du CEC en dépistage des maladies chroniques et ont été intégrés à leurs délibérations.

Position du CEC en dépistage des maladies chroniques

Parmi les enjeux qui ont particulièrement retenu l'attention des membres du CEC en dépistage des maladies chroniques, il y a l'importance de maintenir l'accessibilité des spécialistes qui traitent les erreurs innées du métabolisme. Les personnes consultées ont insisté sur le fait que l'introduction d'un test de dépistage ne devrait pas être faite au détriment de l'accès à ces mêmes ressources pour les patients qui présentent d'autres maladies génétiques.

Au terme d'une première série d'échanges, les membres du CEC en dépistage des maladies chroniques étaient partagés quant à la pertinence d'instaurer un dépistage néonatal pour la leucinose. Une faible majorité d'entre eux privilégiaient le dépistage compte tenu de la possibilité d'accélérer le diagnostic pour certains patients atteints de la leucinose classique qui arrivent à l'urgence en état de décompensation métabolique et chez qui le diagnostic pourrait tarder à être établi. Les membres ont souligné qu'en plus d'une fraction de patients atteints de la leucinose classique une partie des nouveau-nés qui souffrent de la leucinose intermédiaire pourraient aussi bénéficier du dépistage. Cette position a été adoptée tout en reconnaissant que le traitement à long terme ne prévient pas nécessairement la récurrence des épisodes de décompensation, même lorsque l'adhérence au traitement est bonne, et qu'il n'y a pas de preuves directes de l'efficacité du dépistage néonatal pour réduire les troubles neurocomportementaux. Une minorité de membres se sont prononcés d'emblée en défaveur du dépistage néonatal dans le contexte actuel, parce que ses résultats ne seraient pas obtenus en temps opportun dans la majorité des cas sévères et que son efficacité pour prévenir les séquelles neurocognitives n'est pas démontrée. Ils se sont néanmoins dit préoccupés par l'errance diagnostique, décrite dans la littérature pour les cas de leucinose classique et qui pourrait être amplifiée par l'éloignement des centres de traitement des maladies métaboliques. Les membres du CEC en dépistage des maladies chroniques, dans l'ensemble, ont toutefois reconnu la pertinence clinique de ce dépistage pour une fraction des patients atteints de la leucinose. Ils ont alors jugé nécessaire d'effectuer une analyse des aspects organisationnels et économiques avant de se prononcer de façon définitive.

Les analyses organisationnelle et économique ont été présentées lors d'une rencontre subséquente au terme de laquelle les membres du CEC en dépistage des maladies chroniques ont finalement délibéré et pris position. Même si les avantages cliniques du dépistage de la leucinose pour une partie des patients faisaient consensus, la majorité des membres du CEC en dépistage des maladies chroniques ont souligné que le système actuel ne permet pas de maximiser les bénéfices du dépistage à l'échelle populationnelle. En effet, le délai avant l'obtention des résultats fait en sorte que, selon les estimations de prévalence disponibles, un seul cas serait dépisté en temps opportun sur une période de 12,5 ans en moyenne alors que cinq ou six autres patients atteints de la leucinose, toutes formes confondues, naîtraient au cours de cette même période.

Toutes les personnes consultées jugent que la faisabilité de modifier l'organisation du dépistage néonatal pour accélérer l'obtention des résultats devrait être examinée. La pertinence d'instaurer le dépistage de la leucinose pourrait être réévaluée advenant des modifications organisationnelles à cet effet, puisque les bénéfices pourraient dès lors être maximisés et que le ratio coût-efficacité du dépistage pourrait par conséquent être plus avantageux. Les membres du CEC en dépistage des maladies chroniques ont aussi souligné que la validation d'un test de deuxième intention pourrait être faite par les experts du laboratoire de dépistage.

Constats et recommandation de l'INESSS

Compte tenu des constats suivants qui découlent de l'intégration des données scientifiques, contextuelles et expérientielles :

- la leucinose classique néonatale est la forme la plus fréquente et la plus sévère;
- au Québec, un patient atteint de la leucinose recevrait un diagnostic tous les deux ou trois ans;
- les résultats du dépistage n'arriveraient en temps opportun que pour 10 à 20 % des cas de leucinose classique dans le contexte actuel, ce qui représente un cas tous les 12,5 ans en moyenne;
- le pronostic des enfants non traités est défavorable. Ils sont à risque de décès, de déficience intellectuelle ainsi que de troubles moteurs et neurocomportementaux;
- les patients atteints de la leucinose, même traités, sont à risque de subir des décompensations métaboliques;
- le dépistage néonatal pourrait accélérer le diagnostic de certains patients, surtout ceux vivant en région;
- le nombre de nouveau-nés référés pour des démarches diagnostiques au Québec se situerait entre 1 et 12 par année. Ce taux pourrait être réduit par l'ajout d'un test de 2^e intention;
- le dépistage néonatal diminue de façon significative le nombre de jours pendant lesquels un patient atteint de la leucinose a une concentration élevée de leucine

plasmatique. Ce nombre serait, selon plusieurs études, corrélé avec le développement cognitif (preuve indirecte);

- aucune étude n'a pu démontrer une diminution significative des troubles neurodéveloppementaux ou des décès avec le dépistage;
- selon l'analyse d'impact budgétaire, il en coûterait entre 2,2 M \$ et 3,4 M \$ sur 12,5 ans pour détecter un cas avant l'apparition des symptômes dans le contexte où les résultats sont disponibles au Québec entre 10 et 13 jours après la naissance;
- les impacts organisationnels et populationnels de l'ajout de maladies au Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire soulèvent des préoccupations quant :
 - aux ressources humaines et financières nécessaires pour la mise en œuvre optimale de ce dépistage;
 - aux répercussions potentielles sur l'offre de services actuelle des services spécialisés.

Les patients qui reçoivent les résultats du dépistage en temps opportun bénéficieraient possiblement de ce dépistage, mais les enjeux organisationnels ne permettent pas son implantation efficace dans l'état actuel de la pratique au Québec. En effet, les conditions en place ne permettent pas de maximiser les bénéfices du dépistage néonatal sur le plan populationnel, d'optimiser l'utilisation des ressources et de réduire les risques.

L'INESSS *ne recommande pas* l'ajout du dépistage néonatal de la leucinose par spectrométrie de masse en tandem à la plate-forme sanguine du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire.

Toutefois, la pertinence du dépistage néonatal de la MSUD pourrait être réévaluée advenant des modifications au niveau organisationnel du programme québécois de dépistage, comme l'amélioration des délais avant l'obtention des résultats.

Cependant, cette recommandation ne minimise pas l'importance d'offrir une prise en charge appropriée aux personnes atteintes de cette maladie et de colliger davantage de données de manière prospective. Une meilleure diffusion de l'information sur les EIM aux médecins de famille et aux pédiatres de la province a été suggérée par les membres du comité de suivi afin que ces professionnels puissent mieux soutenir leurs patients atteints d'une EIM ou en attente de confirmation diagnostique, et ainsi seconder les professionnels spécialisés dans la prise en charge de leurs patients. Enfin, la nécessité de créer un registre provincial sur les maladies rares a été soulevée par l'ensemble des personnes consultées. Il permettrait de documenter ces maladies et d'améliorer leur compréhension et leur traitement.

RÉFÉRENCES

- Abi-Wardé MT, Roda C, Arnoux JB, Servais A, Habarou F, Brassier A, et al. Long-term metabolic follow-up and clinical outcome of 35 patients with maple syrup urine disease. *J Inherit Metab Dis* 2017;40(6):783-92.
- Abiri M, Saei H, Eghbali M, Karamzadeh R, Shirzadeh T, Sharifi Z, Zeinali S. Maple syrup urine disease mutation spectrum in a cohort of 40 consanguineous patients and insilico analysis of novel mutations. *Metab Brain Dis* 2019;34(4):1145-56.
- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). La spectrométrie de masse en tandem et le dépistage néonatal sanguin au Québec : rapport sommaire. Rapport rédigé par Héla Makni, Carole St-Hilaire, Laura Robb, Kathy Larouche et Ingeborg Blancquaert. Montréal, Qc : AETMIS; 2007. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/AETMIS/Rapports/DepistageGenetique/ETMIS2007_Vol.3_No3.pdf.
- Al Hosani H, Salah M, Osman HM, Farag HM, El-Assiouty L, Saade D, Hertecant J. Expanding the comprehensive national neonatal screening programme in the United Arab Emirates from 1995 to 2011. *East Mediterr Health J* 2014;20(1):17-23.
- Alberta Health Services (AHS). Information for parents and guardians [site Web]. Newborn Metabolic Screening (NMS) Program. Edmonton, AB : AHS; 2019a. Disponible à : <https://www.albertahealthservices.ca/services/newbornscreening.aspx> (consulté le 19 septembre 2019).
- Alberta Health Services (AHS). AHS Provincial Newborn Metabolic Screening Program report 2018-2019. Edmonton, AB : AHS; 2019b. Disponible à : <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/nms/lf-hp-nms-annual-reports.pdf>.
- Alfadhel M, Al Othaim A, Al Saif S, Al Mutairi F, Alsayed M, Rahbeeni Z, et al. Expanded Newborn Screening Program in Saudi Arabia: Incidence of screened disorders. *J Paediatr Child Health* 2017;53(6):585-91.
- Al-Jasmi FA, Al-Shamsi A, Hertecant JL, Al-Hamad SM, Souid AK. Inborn errors of metabolism in the United Arab Emirates: Disorders detected by newborn screening (2011-2014). *JIMD Rep* 2016;28:127-35.
- Al-Shamsi A, Baker A, Dhawan A, Hertecant J. Acute metabolic crises in maple syrup urine disease after liver transplantation from a related heterozygous living donor. *JIMD Rep* 2016;30:59-62.
- American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Leucine elevated [site Web]. Bethesda, MD : ACMG; 2009. Disponible à : <http://www.acmg.net/PDFLibrary/Leucine-Algorithm.pdf>.

- American College of Medical Genetics (ACMG). Newborn screening: Toward a uniform screening panel and system. *Genet Med* 2006;8(Suppl 1):1S-252S.
- American Society of Human Genetics et American College of Medical Genetics (ASHG/ACMG). Genetic testing in adoption. The American Society of Human Genetics Social Issues Committee and The American College of Medical Genetics Social, Ethical, and Legal Issues Committee. *Am J Hum Genet* 2000;66(3):761-7.
- Aygun F, Varol F, Aktuglu-Zeybek C, Kiykim E, Cam H. Continuous renal replacement therapy with high flow rate can effectively, safely and quickly reduce plasma ammonia and leucine levels in children. *Children (Basel)* 2019;6(4):53.
- Bailey DB et Zimmerman SJ. The future of newborn screening: Why and how partnerships will be needed for success. *N C Med J* 2019;80(1):28-31.
- Bessey A, Chilcott J, Pandor A, Paisley S. The cost-effectiveness of expanding the NHS Newborn Bloodspot Screening Programme to include homocystinuria (HCU), maple syrup urine disease (MSUD), glutaric aciduria type 1 (GA1), isovaleric acidaemia (IVA), and long-chain hydroxyacyl-coa dehydrogenase deficiency (LCHADD). *Value Health* 2014;17(7):A531.
- Bhattacharya K, Khalili V, Wiley V, Carpenter K, Wilcken B. Newborn screening may fail to identify intermediate forms of maple syrup urine disease. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(4):586.
- Bittles AH, Petterson BA, Sullivan SG, Hussain R, Glasson EJ, Montgomery PD. The influence of intellectual disability on life expectancy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57(7):M470-2.
- Blackburn PR, Gass JM, Vairo FPE, Farnham KM, Atwal HK, Macklin S, et al. Maple syrup urine disease: Mechanisms and management. *Appl Clin Genet* 2017;10:57-66.
- Bonita R, Beaglehole T, Kjellström T. *Eléments d'épidémiologie*. 2^e éd. Genève, Suisse : Éditions de l'OMS; 2010. Disponible à : https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44055/9789242547078_fre.pdf.
- Bouchereau J, Leduc-Leballeur J, Pichard S, Imbard A, Benoist JF, Abi Warde MT, et al. Neurocognitive profiles in MSUD school-age patients. *J Inherit Metab Dis* 2017;40(3):377-83.
- Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford, Royaume-Uni : Oxford University Press; 2006.
- Burrage LC, Nagamani SC, Campeau PM, Lee BH. Branched-chain amino acid metabolism: From rare Mendelian diseases to more common disorders. *Hum Mol Genet* 2014;23(R1):R1-8.

- Burton H, Sanderson S, Shortland G, Lee P. Needs assessment and review of services for people with inherited metabolic disease in the United Kingdom. *J Inher Metab Dis* 2006;29(5):667-76.
- Cadham Provincial Laboratory. Guide to services 2017. Winnipeg, MB : Manitoba Health; 2019. Disponible à : <https://www.gov.mb.ca/health/publichealth/cpl/docs/guide.pdf>.
- Carroll AE et Downs SM. Comprehensive cost-utility analysis of newborn screening strategies. *Pediatrics* 2006;117(5 Pt 2):S287-95.
- Castells AA, Gueraldi D, Balada R, Tristan-Noguero A, Cortès-Saladelafont E, Ramos F, et al. Discovery of biomarker panels for neural dysfunction in inborn errors of amino acid metabolism. *Sci Rep* 2019;9(1):9128.
- Chilcott J, Bessey A, Pandor A, Paisley S. Expanded newborn screening for inborn errors of the metabolism. Health economics. Sheffield, Royaume-Uni : School of Health and Related Research (SchARR), University of Sheffield 2013. Disponible à : https://legacyscreening.phe.org.uk/policydb_download.php?doc=416.
- Chiong MA, Tan MA, Cordero CP, Fodra EG, Manliguis JS, Lopez CP, Dalmacio LM. Plasma amino acid and urine organic acid profiles of Filipino patients with maple syrup urine disease (MSUD) and correlation with their neurologic features. *Mol Genet Metab Rep* 2016;9:46-53.
- Chuang D et Shih V. Maple syrup urine disease (branched chain ketoaciduria). Dans : Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, réd. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York, NY : McGraw-Hill; 2001 : 1971-2006.
- Chuang DT, Wynn RM, Cox RP, Chuang JL. Maple syrup urine disease: Clinical and therapeutic considerations (Fifth Edition). Dans : Rosenberg RN et Pascual JM, réd. *Rosenberg's molecular and genetic basis of neurological and psychiatric disease*. Londres, Angleterre : Academic Press; 2015 : 663-72.
- Cipriano LE, Rupar CA, Zaric GS. The cost-effectiveness of expanding newborn screening for up to 21 inherited metabolic disorders using tandem mass spectrometry: Results from a decision-analytic model. *Value Health* 2007;10(2):83-97.
- Clarke JT, Clow C, Dallaire L, d'Entremont D, Hanley W, Milne J, et al. Management of maple syrup urine disease in Canada. Committee for Improvement of Hereditary Disease Management. *CMAJ* 1976;115:1005-13.
- Clow CL, Reade TM, Scriver CR. Outcome of early and long-term management of classical maple syrup urine disease. *Pediatrics* 1981;68(6):856-62.
- Couce ML, Castineiras DE, Boveda MD, Bana A, Cocho JA, Iglesias AJ, et al. Evaluation and long-term follow-up of infants with inborn errors of metabolism identified in an expanded screening programme. *Mol Genet Metab* 2011;104(4):470-5.

- Couce ML, Ramos F, Bueno MA, Diaz J, Meavilla S, Boveda MD, et al. Evolution of maple syrup urine disease in patients diagnosed by newborn screening versus late diagnosis. *Eur J Paediatr Neurol* 2015;19(6):652-9.
- David J, Chrastina P, Peskova K, Kozich V, Friedecky D, Adam T, et al. Epidemiology of rare diseases detected by newborn screening in the Czech Republic. *Cent Eur J Public Health* 2019;27(2):153-9.
- De Castro-Hamoy LG, Chiong MA, Estrada SC, Cordero CP. Challenges in the management of patients with maple syrup urine disease diagnosed by newborn screening in a developing country. *J Community Genet* 2017;8(1):9-15.
- Edelmann L, Wasserstein MP, Kornreich R, Sansaricq C, Snyderman SE, Diaz GA. Maple syrup urine disease: Identification and carrier-frequency determination of a novel founder mutation in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet* 2001;69(4):863-8.
- Einoder Moreno M et Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte I: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, homocistinuria, acidemia glutárica tipo I, acidemia isovalérica y deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga [Clinical effectiveness of newborn screening for inborn errors of metabolism using mass spectrometry: Maple Syrup Urine Disease, Homocystinuria, Glutaric Aciduria Type I, Isovaleric Acidaemia, Long-chain 3-Hydroxyacyl CoA Dehydrogenase Deficiency]. Saint-Jacques-de-Compostelle, Espagne : Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (AVALIA-T); 2013. Disponible à : https://www.sergas.es/Docs/Avalia-t/avalia_t201203CribadoMetabolopatias.pdf.
- Estrella J, Wilcken B, Carpenter K, Bhattacharya K, Tchan M, Wiley V. Expanded newborn screening in New South Wales: Missed cases. *J Inher Metab Dis* 2014;37(6):881-7.
- European Organisation for Rare Diseases (EURORDIS). The voice of 12,000 patients. Experiences and expectations of rare disease patients on diagnosis and care in Europe. Paris, France : EURORDIS; 2009. Disponible à : <https://www.eurordis.org/fr/publication/voice-12000-patients>.
- Fernandez-Lainez C, Aguilar-Lemus JJ, Vela-Amieva M, Ibarra-Gonzalez I. Tandem mass spectrometry newborn screening for inborn errors of intermediary metabolism: Abnormal profile interpretation. *Curr Med Chem* 2012;19(26):4511-22.
- Feuchtbaum L, Yang J, Currier R. Follow-up status during the first 5 years of life for metabolic disorders on the federal Recommended Uniform Screening Panel. *Genet Med* 2018;20(8):831-9.
- Feuchtbaum L, Carter J, Dowray S, Currier RJ, Lorey F. Birth prevalence of disorders detectable through newborn screening by race/ethnicity. *Genet Med* 2012;14(11):937-45.

- Feuchtbaum L, Lorey F, Faulkner L, Sherwin J, Currier R, Bhandal A, Cunningham G. California's experience implementing a pilot newborn supplemental screening program using tandem mass spectrometry. *Pediatrics* 2006;117(5 Pt 2):S261-9.
- Fingerhut R. Recall rate and positive predictive value of MSUD screening is not influenced by hydroxyproline. *Eur J Pediatr* 2009;168(5):599-604.
- Fisher CR, Chuang JL, Cox RP, Fisher CW, Star RA, Chuang DT. Maple syrup urine disease in Mennonites. Evidence that the Y393N mutation in E1 alpha impedes assembly of the E1 component of branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase complex. *J Clin Invest* 1991;88(3):1034-7.
- Frazier DM, Allgeier C, Homer C, Marriage BJ, Ogata B, Rohr F, et al. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: An evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab* 2014;112(3):210-7.
- Frazier DM, Millington DS, McCandless SE, Koeberl DD, Weavil SD, Chaing SH, Muenzer J. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005. *J Inher Metab Dis* 2006;29(1):76-85.
- Gartlehner G, Thaler K, Hill S, Hansen RA. How should primary care doctors select which antidepressants to administer? *Curr Psychiatry Rep* 2012;14(4):360-9.
- Goldstein A et Vockley J. Clinical trials examining treatments for inborn errors of amino acid metabolism. *Expert Opin Orphan Drugs* 2017;5(2):153-64.
- Griebsch I, Coast J, Brown J. Quality-adjusted life-years lack quality in pediatric care: A critical review of published cost-utility studies in child health. *Pediatrics* 2005;115(5):e600-14.
- Grünert SC, Rosenbaum-Fabian S, Schumann A, Schwab KO, Mingirulli N, Spiekerkoetter U. Successful pregnancy in maple syrup urine disease: A case report and review of the literature. *Nutr J* 2018;17(1):51.
- Gupta D, Bijarnia-Mahay S, Saxena R, Kohli S, Dua-Puri R, Verma J, et al. Identification of mutations, genotype-phenotype correlation and prenatal diagnosis of maple syrup urine disease in Indian patients. *Eur J Med Genet* 2015;58(9):471-8.
- Güzel Özdemir P, Boysan M, Smolensky MH, Selvi Y, Aydin A, Yilmaz E. Comparison of venlafaxine alone versus venlafaxine plus bright light therapy combination for severe major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2015;76(5):e645-54.
- Harari S. Why we should care about ultra-rare disease. *Eur Respir Rev* 2016;25(140):101-3.
- Hassan FA, El-Mougy F, Sharaf SA, Mandour I, Morgan MF, Selim LA, et al. Inborn errors of metabolism detectable by tandem mass spectrometry in Egypt: The first newborn screening pilot study. *J Med Screen* 2016;23(3):124-9.

- Haute Autorité de Santé (HAS). Évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France (volet 2) [Argumentaire]. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2020. janvier 2020. Disponible à : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3149177/fr/argumentaire-evaluation-a-priori-de-l-extension-du-depistage-neonatal-a-une-ou-plusieurs-erreurs-innees-du-metabolisme-par-spectrometrie-de-masse-en-tandem-volet-2.
- Health Council of the Netherlands (HCN). Neonatal screening. La Haye, Pays-Bas : HCN; 2005. Disponible à : <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2005/08/22/neonatal-screening>.
- Heldt K, Schwahn B, Marquardt I, Grotzke M, Wendel U. Diagnosis of MSUD by newborn screening allows early intervention without extraneous detoxification. *Mol Genet Metab* 2005;84(4):313-6.
- Herber S, Schwartz IV, Nalin T, Oliveira Netto CB, Camelo Junior JS, Santos ML, et al. Maple syrup urine disease in Brazil: A panorama of the last two decades. *J Pediatr (Rio J)* 2015;91(3):292-8.
- Hilliges C, Awiszus D, Wendel U. Intellectual performance of children with maple syrup urine disease. *Eur J Pediatr* 1993;152(2):144-7.
- Hinton CF, Homer CJ, Thompson AA, Williams A, Hassell KL, Feuchtbaum L, et al. A framework for assessing outcomes from newborn screening: On the road to measuring its promise. *Mol Genet Metab* 2016;118(4):221-9.
- Hoffmann B, Helbling C, Schadeewaldt P, Wendel U. Impact of longitudinal plasma leucine levels on the intellectual outcome in patients with classic MSUD. *Pediatr Res* 2006;59(1):17-20.
- Hoffmann GF, von Kries R, Klose D, Lindner M, Schulze A, Muntau AC, et al. Frequencies of inherited organic acidurias and disorders of mitochondrial fatty acid transport and oxidation in Germany. *Eur J Pediatr* 2004;163(2):76-80.
- Human Genetics Society of Australasia (HGSA). Recommendations for screening for specific disorders. Alexandria, Australie : HGSA; 2019. Disponible à : <https://www.hgsa.org.au/documents/item/8694>.
- Imtiaz F, Al-Mostafa A, Allam R, Ramzan K, Al-Tassan N, Tahir AI, et al. Twenty novel mutations in BCKDHA, BCKDHB and DBT genes in a cohort of 52 Saudi Arabian patients with maple syrup urine disease. *Mol Genet Metab Rep* 2017;11:17-23.
- Institut de la statistique du Québec. Le bilan démographique du Québec – Édition 2018. Québec, Qc : 2018. Disponible à : <http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/population-demographie/bilan2018.pdf>.

- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Rapport d'évaluation du programme québécois de dépistage sanguin des maladies génétiques chez le nouveau-né. Rapport rédigé par Nathalie Laflamme, Marie Fortier, Carmen Lindsay et Jean Turgeon. Québec, Qc : INSPQ; 2006. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/484-rapportdepistagesanguin.pdf>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Glossaire en ETS [site Web]. Québec, Qc : INESSS; 2018. Disponible à : <https://htaglossary.net/Accueil>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Portrait des services psychosociaux utilisés dans le traitement du trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez les Québécois de 25 ans et moins. Document rédigé par Brigitte Moreault et Joëlle Brassard. Québec, Qc : INESSS; 2017. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/ServicesSociaux/INESSS_Portrait_TDAH_SS.pdf.
- 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. Québec, Qc : INESSS; 2013. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Genetique/INESSS_Depistage_neonatal_sanguin.pdf.
- Kapczinski F, Lima MS, Souza JS, Schmitt R. Antidepressants for generalized anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD003592.
- Kaplan P, Mazur A, Field M, Berlin JA, Berry GT, Heidenreich R, et al. Intellectual outcome in children with maple syrup urine disease. *J Pediatr* 1991;119(1 Pt 1):46-50.
- Karaceper MD, Chakraborty P, Coyle D, Wilson K, Kronick JB, Hawken S, et al. The health system impact of false positive newborn screening results for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: A cohort study. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11(12).
- Kaur J, Nagy L, Wan B, Saleh H, Schulze A, Raiman J, Inbar-Feigenberg M. The utility of dried blood spot monitoring of branched-chain amino acids for maple syrup urine disease: A retrospective chart review study. *Clin Chim Acta* 2020;500:195-201.
- Kemper AR, Boyle CA, Brosco JP, Grosse SD. Ensuring the life-span benefits of newborn screening. *Pediatrics* 2019;144(6):e20190904.
- Kenneson A, Osara Y, Pringle T, Youngborg L, Singh RH. Natural history of children and adults with maple syrup urine disease in the NBS-MSUD Connect registry. *Mol Genet Metab Rep* 2018;15:22-7.
- Labbate LA, Rosenbaum JR, Fava M, Arana GW. Handbook of psychiatric drug therapy. 6^e éd. Philadelphie, PA : Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2010.

- Lee JY, Chiong MA, Estrada SC, Cutiongco-De la Paz EM, Silao CL, Padilla CD. Maple syrup urine disease (MSUD)—Clinical profile of 47 Filipino patients. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(Suppl 2):S281-5.
- Lewandowski RE, Aciri MC, Hoagwood KE, Olfson M, Clarke G, Gardner W, et al. Evidence for the management of adolescent depression. *Pediatrics* 2013;132(4):e996-e1009.
- Lim JS, Tan ES, John CM, Poh S, Yeo SJ, Ang JS, et al. Inborn Error of Metabolism (IEM) screening in Singapore by electrospray ionization-tandem mass spectrometry (ESI/MS/MS): An 8 year journey from pilot to current program. *Mol Genet Metab* 2014;113(1-2):53-61.
- Lindner M, Gramer G, Haegi G, Fang-Hoffmann J, Schwab KO, Tacke U, et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases – Report of 10 years from South-West Germany. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:44.
- Lipstein EA, Perrin JM, Waisbren SE, Prosser LA. Impact of false-positive newborn metabolic screening results on early health care utilization. *Genet Med* 2009;11(10):716-21.
- Lund A, Wibrand F, Skogstrand K, Cohen A, Christensen M, Japelt RB, et al. Danish expanded newborn screening is a successful preventive public health programme. *Dan Med J* 2020;67(1):A06190341.
- Lund AM, Hougaard DM, Simonsen H, Andresen BS, Christensen M, Duno M, et al. Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland — Experience and development of a routine program for expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* 2012;107(3):281-93.
- Maayan L, Paykina N, Fried J, Strauss T, Gugga SS, Greenhill L. The open-label treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in 4- and 5-year-old children with beaded methylphenidate. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19(2):147-53.
- Mak CM, Lee HC, Chan AY, Lam CW. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: Review and update. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2013;50(6):142-62.
- Manuel de gestion financière MSSS CA6170. Normes et pratiques de gestion, tome I, centre d'activités 6170 – Soins infirmiers à domicile. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2016. Disponible à : [http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/0/94b19c90b4d6b48a852568b20057273a/\\$FILE/Chapitre%2004_6170%20\(r%C3%A9v%202016-04-01\).pdf](http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/0/94b19c90b4d6b48a852568b20057273a/$FILE/Chapitre%2004_6170%20(r%C3%A9v%202016-04-01).pdf).

- Manuel de gestion financière MSSS CA6200. Normes et pratiques de gestion, tome I, centre d'activités 6200 – Néonatalogie. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2015. Disponible à :
[http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/0/e79e26df4e27d4f0852568b20057273f/\\$FILE/Chapitre%2004_6200%20\(r%C3%A9v%202015-04-01\).pdf](http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/0/e79e26df4e27d4f0852568b20057273f/$FILE/Chapitre%2004_6200%20(r%C3%A9v%202015-04-01).pdf).
- Manuel de gestion financière MSSS SCA6051. Normes et pratiques de gestion, tome I, sous-centre d'activités 6051 – Médecine. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2012. Disponible à :
[http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/7b73385e004055a585256aa900655b5c/0f8018ac09f1b100852568b20057272a/\\$FILE/Chapitre%2004_6051%20\(r%C3%A9v%202012-04-01\).pdf](http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/7b73385e004055a585256aa900655b5c/0f8018ac09f1b100852568b20057272a/$FILE/Chapitre%2004_6051%20(r%C3%A9v%202012-04-01).pdf).
- Manuel de gestion financière MSSS SCA6053. Normes et pratiques de gestion, tome I, sous-centre d'activités 6053 – Soins intensifs. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 1985. Disponible à :
[http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/3c504ad81c817fc485257e00005944c8/ce9b4a0a4e4e453e852568b20057272c/\\$FILE/Chapitre%2004_6053%20\(1985-04-01\).pdf](http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/3c504ad81c817fc485257e00005944c8/ce9b4a0a4e4e453e852568b20057272c/$FILE/Chapitre%2004_6053%20(1985-04-01).pdf).
- Manuel de gestion financière MSSS SCA6365. Normes et pratiques de gestion, tome I, sous-centre d'activités 6365 – Maternité et soins de base aux nouveau-nés. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2012. Disponible à :
[http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/3c504ad81c817fc485257e00005944c8/c41adeaf0530bc9b852568b20057275b/\\$FILE/Chapitre%2004_6365%20\(r%C3%A9v%202012-04-01\).pdf](http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/3c504ad81c817fc485257e00005944c8/c41adeaf0530bc9b852568b20057275b/$FILE/Chapitre%2004_6365%20(r%C3%A9v%202012-04-01).pdf).
- Manuel de gestion financière MSSS SCA6564. Normes et pratiques de gestion, tome I, sous-centre d'activités 6564 – Psychologie. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2017. Disponible à :
[http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/0/5dffb057258e97088525812b006cbd9a/\\$FILE/Chapitre%2004_6564%20\(r%C3%A9v%202017-04-01\).pdf](http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/0/5dffb057258e97088525812b006cbd9a/$FILE/Chapitre%2004_6564%20(r%C3%A9v%202017-04-01).pdf).
- Manuel de gestion financière MSSS SCA6791. Normes et pratiques de gestion, tome I, sous-centre d'activités 6791 – Hémodialyse traditionnelle en unité de dialyse. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2006. Disponible à :
[http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/3c504ad81c817fc485257e00005944c8/0bc86b5955230370852568b20057278a/\\$FILE/Chapitre%2004_6791%20\(r%C3%A9v%202006-04-01\).pdf](http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/3c504ad81c817fc485257e00005944c8/0bc86b5955230370852568b20057278a/$FILE/Chapitre%2004_6791%20(r%C3%A9v%202006-04-01).pdf).
- Mazariegos GV, Morton DH, Sindhi R, Soltys K, Nayyar N, Bond G, et al. Liver transplantation for classical maple syrup urine disease: Long-term follow-up in 37 patients and comparative United Network for Organ Sharing experience. J Pediatr 2012;160(1):116-21.e1.

- Meszaros A, Czobor P, Balint S, Komlosi S, Simon V, Bitter I. Pharmacotherapy of adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12(8):1137-47.
- Millington DS. Newborn screening for metabolic diseases. *Am Sci* 2002;90(1):40-7.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Circulaire 2019-015 – Tarifs interprovinciaux pour les services externes, les procédures coûteuses ainsi que les prix de journée pour les établissements et les nouveau-nés. Québec, Qc : MSSS; 2019a.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Circulaire 2019-006 – Les valeurs unitaires. Annexe B - Laboratoire de biologie médicale. Québec, Qc : MSSS; 2019b.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Liste des produits nutritionnels thérapeutiques couverts par le Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires. Québec, Qc : MSSS; 2019c. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2019/19-923-01W.pdf>.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Rapports statistiques annuels [site Web]. Québec, Qc : MSSS; 2019d. Disponible à : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/statistiques-donnees-services-sante-services-sociaux/rapports-statistiques-annuels/> (consulté le 14 août 2019).
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire – Cadre de référence. Québec, Qc : MSSS; 2018. Disponible à : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000293>.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS APR-DRG). Performance des hôpitaux – Explorateur 2017-2018 APR-DRG v24 avec NIRRU. Québec, Qc : MSSS; 2018. Disponible à : <http://www.wdrq.msss.rtss.qc.ca/> (consulté le 14 août 2019).
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS AS-485). Rapports statistiques annuels des centres de réadaptation pour personnes présentant une déficience intellectuelle [site Web]. Québec, Qc : MSSS; 2018. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-002143/> (consulté le 14 août 2019).
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS AS-471). Rapports financiers annuels des établissements 2017-2018 [site Web]. Base de données du système M30. Québec, Qc : MSSS; 2018. Disponible à : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-002116/> (consulté le 14 août 2019).

- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS MED-ÉCHO). Sources de données et métadonnées [site Web]. Québec, Qc : MSSS; 2017. Disponible à : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/documentation-sources-de-donnees-et-indicateurs/sources-de-donnees-et-metadonnees/med-echo/> (consulté le 14 août 2019).
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS SCA8051). Manuel de gestion financière. Normes et pratiques de gestion, tome I, sous-centre d'activités 8051 – Services d'adaptation et de réadaptation à la personne - Déficience intellectuelle. Québec, Qc : MSSS; 2009. Disponible à : [http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/ebe25988bcbce6598525689d005a895b/0286b5be425e09358525759a004839a0/\\$FILE/8051%20\(09-04-01\).pdf](http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/ebe25988bcbce6598525689d005a895b/0286b5be425e09358525759a004839a0/$FILE/8051%20(09-04-01).pdf).
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS SCA8001). Manuel de gestion financière. Normes et pratiques de gestion, tome I, sous-centre d'activités 8001 – Accueil, évaluation et orientation - Déficience intellectuelle et trouble envahissant du développement. Québec, Qc : MSSS; 2009. Disponible à : [http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/24e72a71aa168c4a85256a87004b7d52/8ef9ca4db84051708525759a0047bed5/\\$FILE/ATT6HDGD.002/8001%20\(09-04-01\).pdf](http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/24e72a71aa168c4a85256a87004b7d52/8ef9ca4db84051708525759a0047bed5/$FILE/ATT6HDGD.002/8001%20(09-04-01).pdf).
- Moorthie S, Cameron L, Sagoo GS, Bonham JR, Burton H. Systematic review and meta-analysis to estimate the birth prevalence of five inherited metabolic diseases. *J Inherit Metab Dis* 2014;37(6):889-98.
- Morton DH, Strauss KA, Robinson DL, Puffenberger EG, Kelley RI. Diagnosis and treatment of maple syrup disease: A study of 36 patients. *Pediatrics* 2002;109(6):999-1008.
- Muelly ER, Moore GJ, Bunce SC, Mack J, Bigler DC, Morton DH, Strauss KA. Biochemical correlates of neuropsychiatric illness in maple syrup urine disease. *J Clin Invest* 2013;123(4):1809-20.
- National Academy of Clinical Biochemistry (NACB). Follow-up testing for metabolic diseases identified by expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. Laboratory Medicine Practice Guidelines. Washington, DC : NACB; 2009. Disponible à : https://www.aacc.org/-/media/Files/Science-and-Practice/Practice-Guidelines/Expanded-Newborn-Screening/Expanded_NewbornScreening09.pdf.
- National Center for Biotechnology Information (NCBI). ClinVar. *MSUD*. Bethesda, MD : U.S. National Library of Medicine; 2019. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=MSUD>.
- National Organization for Rare Disorders (NORD). Maple Syrup Urine Disease [site Web]. Danbury, CT : NORD; 2017. Disponible à : <https://rarediseases.org/rare-diseases/maple-syrup-urine-disease/>.

- New York – Mid-Atlantic Consortium for Genetic and Newborn Screening Services (NYMAC). Diagnostic guidelines for confirmation of screen-positive newborn screening results. Albany, NY : NYMAC; 2014. Disponible à : https://www.wadsworth.org/sites/default/files/WebDoc/68970143/DX_Guidelines_2014-10-01.pdf.
- Newborn Screening Ontario (NSO). Annual report to the Newborn Screening Ontario Advisory Council – Calendar year 2017. Ottawa, ON : NSO; 2018. Disponible à : https://www.newbornscreening.on.ca/sites/default/files/2017_nso_annual_report_final_public.pdf.
- Niu DM, Chien YH, Chiang CC, Ho HC, Hwu WL, Kao SM, et al. Nationwide survey of extended newborn screening by tandem mass spectrometry in Taiwan. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 2):S295-305.
- Nshimyumukiza L, Bois A, Daigneault P, Lands L, Laberge AM, Fournier D, et al. Cost effectiveness of newborn screening for cystic fibrosis: A simulation study. *J Cyst Fibros* 2014;13(3):267-74.
- Oglesbee D, Sanders KA, Lacey JM, Magera MJ, Casetta B, Strauss KA, et al. Second-tier test for quantification of alloisoleucine and branched-chain amino acids in dried blood spots to improve newborn screening for maple syrup urine disease (MSUD). *Clin Chem* 2008;54(3):542-9.
- Online Mendelian Inheritance in Man® (OMIM). 248600 - Maple syrup urine disease; MSUD [site Web]. Baltimore, MD : Johns Hopkins University; 2018. Disponible à : <https://www.omim.org/entry/248600>.
- Orphanet. Prévalence des maladies rares : données bibliographiques. Les Cahiers d'Orphanet, série Maladies Rares. Numéro 2. Paris, France : Orphanet; 2019. Disponible à : https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf.
- Orphanet. Maladie des urines sirop d'érable [site Web]. Paris, France : Orphanet; 2014. Disponible à : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=FR&diseaseGroup=Maladie+des+urines+sirop+d%27%E9rable.
- Padilla CD, Silao CL, Lee JY. Maple syrup urine disease: A report of 26 cases in the Philippines. Dans : Poh San CL et Yap EP, réd. *Frontiers In human genetics: Diseases and technologies*. Singapour : World Scientific; 2001 : 185-93.
- Perinatal Services BC. Neonatal guideline: Newborn metabolic screening. BC Newborn Screening Program. Vancouver, BC : Perinatal Services BC; 2018. Disponible à : <http://www.perinatalservicesbc.ca/Documents/Guidelines-Standards/Newborn/NewbornScreeningGuideline.pdf.Standards/Newborn/NewbornScreeningGuideline.pdf>.

- Petticrew M, Sowden A, Lister-Sharp D. False-negative results in screening programs. Medical, psychological, and other implications. *Int J Technol Assess Health Care* 2001;17(2):164-70.
- Pliszka S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(7):894-921.
- Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH). Rapport annuel 2016-2017 du Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires. Montréal, Qc : Centre universitaire de santé McGill, Fiduciaire du PAQTMMH; 2017.
- Programme de dépistage néonatal des Maritimes (PDNM). Autres formulaires et informations pour les parents [site Web]. Halifax, NE : IWK Health Centre; 2019. Disponible à : <http://www.iwk.nshealth.ca/fr/newbornscreening/parents/> (consulté le 19 septembre 2019).
- Puckett RL, Lorey F, Rinaldo P, Lipson MH, Matern D, Sowa ME, et al. Maple syrup urine disease: Further evidence that newborn screening may fail to identify variant forms. *Mol Genet Metab* 2010;100(2):136-42.
- Quental S, Vilarinho L, Martins E, Teles EL, Rodrigues E, Diogo L, et al. Incidence of maple syrup urine disease in Portugal. *Mol Genet Metab* 2010;100(4):385-7.
- Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Manuel des médecins spécialistes – Rémunération à l'acte. Québec, Qc : RAMQ; 2019. Disponible à : <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/manuels/syr/a/medecins-specialistes/150-facturation-specialistes/manuel-specialistes-remuneration-acte-RFP.pdf>.
- Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO). Proposition de stratégie pour les maladies rares au Québec. Montréal, Qc : RQMO; 2019. Disponible à : <https://rqmo.org/wp-content/uploads/2019/02/Strat%C3%A9gie-Maladies-Rares-RQMO-f%C3%A9v-2019F.pdf>.
- Roy Romanow Provincial Laboratory (RRPL). Screening and reference services [site Web] (voir Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism in Saskatchewan). Regina, SK : Saskatchewan Health Authority; 2019. Disponible à : <https://www.saskhealthauthority.ca/Services-Locations/RRPL/Pages/Screening-and-Reference-Services.aspx> (consulté le 19 septembre 2019).
- Sahai I, Eaton RB, Hale JE, Mulcahy EA, Comeau AM. Long-term follow-up to ensure quality care of individuals diagnosed with newborn screening conditions: Early experience in New England. *Genet Med* 2010;12(12 Suppl):S220-7.
- Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter J. Inborn metabolic diseases - Diagnosis and treatment. 6^e éd. Berlin Heidelberg, Allemagne : Springer; 2016.
- Schatzberg AF et Nemeroff CB. The American Psychiatric Publishing textbook of psychopharmacology. 4^e éd. Washington, DC : American Psychiatric Pub.; 2009.

- Schiff M, de Baulny HO, Dionisi-Vici C. Branched-chain organic acidurias/acidemias. Dans : Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, réd. Inborn metabolic diseases - Diagnosis and treatment. 6^e éd. Berlin Heidelberg, Allemagne : Springer; 2016 : 277-94.
- Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemöller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: Results, outcome, and implications. *Pediatrics* 2003;111(6 Pt 1):1399-406.
- Selim LA, Hassan SA, Salem F, Orabi A, Hassan FA, El-Mougy F, et al. Selective screening for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry in Egyptian children: A 5 year report. *Clin Biochem* 2014;47(9):823-8.
- Simon E, Fingerhut R, Baumkötter J, Konstantopoulou V, Ratschmann R, Wendel U. Maple syrup urine disease: Favourable effect of early diagnosis by newborn screening on the neonatal course of the disease. *J Inher Metab Dis* 2006a;29(4):532-7.
- Simon E, Flaschker N, Schädewaldt P, Langenbeck U, Wendel U. Variant maple syrup urine disease (MSUD) —The entire spectrum. *J Inher Metab Dis* 2006b;29(6):716-24.
- Simon NJ, Atkins A, Yusuf C, Tarini BA. Systems integration: The next frontier in newborn-screening timeliness. *J Public Health Manag Pract* 2019 [Epub ahead of print].
- Simpson A, Beaucage C, Bonnier Viger Y. Épidémiologie appliquée, 3^e édition – Une initiation à la lecture critique en sciences de la santé. Montréal, Qc : Chenelière Éducation; 2017.
- Sinclair GB, Ester M, Horvath G, van Karnebeek CD, Stockler-Ipsirogu S, Vallance H. Integrated multianalyte second-tier testing for newborn screening for MSUD, IVA, and GAMT deficiencies. *J Inborn Errors Metab Screen* 2016;4:e160011.
- Skvorak KJ. Animal models of maple syrup urine disease. *J Inher Metab Dis* 2009;32(2):229-46.
- Snyderman SE. Treatment outcome of maple syrup urine disease. *Acta Paediatr Jpn* 1988;30(4):417-24.
- Statistique Canada. Espérance de vie et autres éléments de la table de mortalité, Canada, toutes les provinces excepté l'Île-du-Prince-Édouard. Tableau 13-10-0114-01 [site Web]. Ottawa, ON : 2018. Disponible à : <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1310011401> (consulté le 7 août 2019).
- Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919.

- Strauss KA, Puffenberger EG, Morton DH. Maple syrup urine disease. Dans : Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, réd. GeneReviews®. Seattle, WA : University of Washington; 2013. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1319>.
- Strauss KA, Wardley B, Robinson D, Hendrickson C, Rider NL, Puffenberger EG, et al. Classical maple syrup urine disease and brain development: Principles of management and formula design. *Mol Genet Metab* 2010;99(4):333-45.
- Stroek K, Boelen A, Bouva MJ, De Sain-van der Velden M, Schielen PCJl, Maase R, et al. Evaluation of 11 years of newborn screening for maple syrup urine disease in the Netherlands and a systematic review of the literature: Strategies for optimization. *JIMD Reports* 2020;54(1):68-78.
- Sung L, Petrou S, Ungar WJ. Measurement of health utilities in children. Dans : Ungar WJ, réd. *Economic evaluation in child health*. Oxford, Royaume-Uni : Oxford University Press; 2010 : 77-90.
- Szuch E et Auriemma J. Recurrent encephalopathy during febrile illnesses in a 6-year-old boy. *Glob Pediatr Health* 2018;5:2333794X18784203.
- Tal G, Pitt J, Morrisy S, Tzanakos N, Boneh A. An audit of newborn screening procedure: Impact on infants presenting clinically before results are available. *Mol Genet Metab* 2015;114(3):403-8.
- Tanksley S. Timeliness of newborn screening: Recommendations from Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children. Silver Spring, MD : Association of Public Health Laboratories (APHL); 2015. Disponible à : <https://www.aphl.org/conferences/proceedings/Documents/2015/Annual-Meeting/26Tanksley.pdf>.
- Tanuseputro P, Wodchis WP, Fowler R, Walker P, Bai YQ, Bronskill SE, Manuel D. The health care cost of dying: A population-based retrospective cohort study of the last year of life in Ontario, Canada. *PLoS One* 2015;10(3):e0121759.
- Taylor-Phillips S, Stinton C, Ferrante di Ruffano L, Seedat F, Clarke A, Deeks JJ. Association between use of systematic reviews and national policy recommendations on screening newborn babies for rare diseases: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;361:k1612.
- Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJ, Adams J. Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Semin Perinatol* 2015;39(3):171-87.
- Tiwana SK, Rascati KL, Park H. Cost-effectiveness of expanded newborn screening in Texas. *Value Health* 2012;15(5):613-21.
- Turner HC, Lauer JA, Tran BX, Teerawattananon Y, Jit M. Adjusting for inflation and currency changes within health economic studies. *Value Health* 2019a;22(9):1026-32.

- Turner LF, Beckloff S, Grush A. Recognizing 50 years of innovative newborn screening in North Carolina. *N C Med J* 2019b;80(1):45-8.
- UK National Screening Committee (UK NSC). Expanded newborn screening study. July 2012 to July 2013. Londres, Angleterre : UK NSC; 2013. Disponible à : https://legacyscreening.phe.org.uk/policydb_download.php?doc=386.
- Ungar WJ. Challenges in health state valuation in paediatric economic evaluation: Are QALYs contraindicated? *Pharmacoeconomics* 2011;29(8):641-52.
- Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcao A, Fonseca H, Bogas M, Osorio RV. Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 3):S133-8.
- Wang Y, Sango-Jordan M, Caggana M. Acute care utilization for inherited metabolic diseases among children identified through newborn screening in New York State. *Genet Med* 2014;16(9):665-70.
- Wilson C, Kerruish NJ, Wilcken B, Wiltshire E, Webster D. The failure to diagnose inborn errors of metabolism in New Zealand: The case for expanded newborn screening. *N Z Med J* 2007;120(1262):U2727.
- Yang CJ, Wei N, Li M, Xie K, Li JQ, Huang CG, et al. Diagnosis and therapeutic monitoring of inborn errors of metabolism in 100,077 newborns from Jining city in China. *BMC Pediatr* 2018;18(1):110.
- Yunus ZM, Rahman SA, Choy YS, Keng WT, Ngu LH. Pilot study of newborn screening of inborn error of metabolism using tandem mass spectrometry in Malaysia: Outcome and challenges. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29(9):1031-9.
- Zeynalzadeh M, Tafazoli A, Aarabi A, Moghaddassian M, Ashrafzadeh F, Houshmand M, et al. Four novel mutations of the BCKDHA, BCKDHB and DBT genes in Iranian patients with maple syrup urine disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018;31(2):205-12.
- Zytkovicz TH, Fitzgerald EF, Marsden D, Larson CA, Shih VE, Johnson DM, et al. Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: A two-year summary from the New England Newborn Screening Program. *Clin Chem* 2001;47(11):1945-55.

ANNEXE A

Méthodologie

Questions d'évaluation

Question principale

Est-ce que le dépistage néonatal sanguin de la leucinose (MSUD) est pertinent?

Questions spécifiques

1. Quelle est la problématique de santé entourant la leucinose?
2. Est-ce possible de dépister précocement les patients atteints de la leucinose et d'intervenir plus efficacement que sans dépistage, et de façon sécuritaire?
 - a. Est-ce que le test de dépistage de la leucinose est performant?
 - b. Est-ce que le dépistage de la leucinose est efficace?
 - c. Est-ce que le dépistage de la leucinose entraîne des effets indésirables?
3. Quels sont les enjeux éthiques liés au dépistage de la leucinose?
4. Quel est l'impact sur le système de santé de l'ajout de la leucinose au Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire?

Modèle conceptuel d'un programme de dépistage néonatal

La figure A 1 présente les activités effectuées dans le cadre du programme de dépistage néonatal québécois à partir d'échantillons sanguins selon le cadre de référence [MSSS, 2018].

Figure A 1 Schéma du dépistage néonatal des EIM sur échantillon sanguin

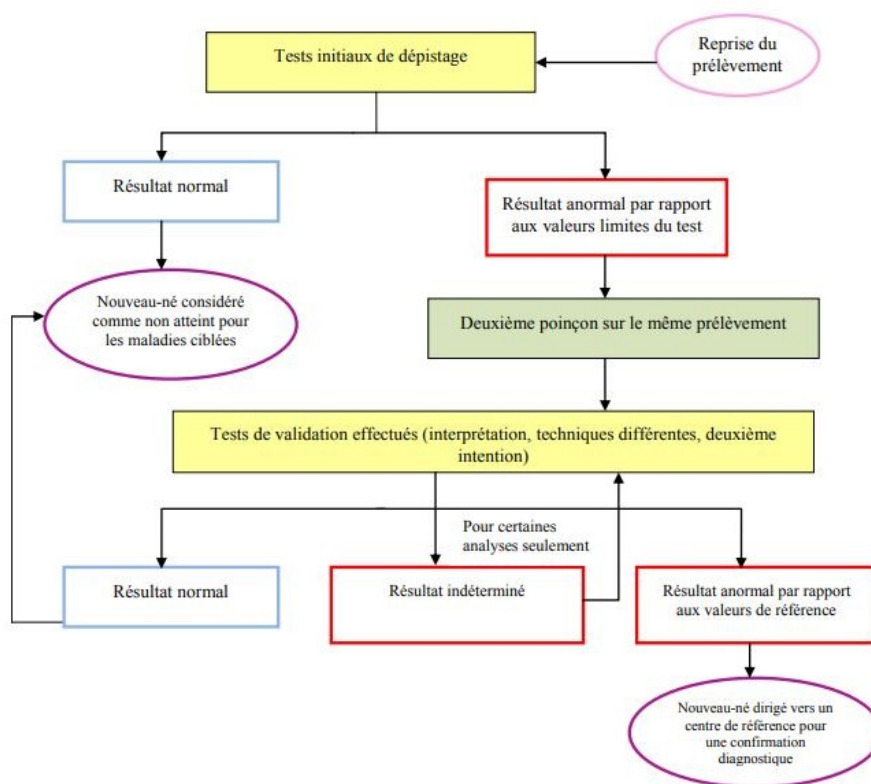


Schéma tiré du Cadre de référence du Programme québécois de dépistage néonatal, août 2018 [MSSS, 2018].

Stratégie de repérage de l'information scientifique

La stratégie de recherche de l'information sur le dépistage néonatal des maladies visées par la requête du MSSS³² a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique.

Une recherche exhaustive de la littérature scientifique a été effectuée dans les bases de données Medline, Embase et EBM Reviews (2000 à avril 2017; français ou anglais) pour repérer les publications concernant la performance, l'efficacité, l'innocuité du dépistage ainsi que les enjeux organisationnels et économiques liés à une des EIM ciblées. Les bibliographies des publications retenues ont été consultées pour trouver d'autres publications pertinentes. La stratégie de recherche de la littérature scientifique est détaillée à l'[annexe B](#).

Une seconde recherche de littérature a été effectuée pour repérer les enjeux éthiques liés au dépistage néonatal des EIM. La méthodologie et les résultats détaillés sont

³² La stratégie de recherche a été faite conjointement pour les deux volets d'évaluation de la pertinence du dépistage néonatal des EIM demandés par le MSSS, qui incluaient d'abord l'évaluation des 7 EIM pour lesquelles les avis ont été publiés en septembre 2019, puis des 9 autres EIM pour lesquelles les avis ont été publiés en 2020.

présentés dans un document séparé intitulé *Dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme : enjeux éthiques, perspective citoyenne et perspective des patients, parents et proches aidants*. Les éléments principaux ont toutefois été intégrés au chapitre consacré à l'innocuité du dépistage néonatal.

Une dernière mise à jour des stratégies de recherche a été effectuée en septembre 2019 et une veille scientifique systématique portant sur les publications pertinentes a été menée jusqu'à la fin du projet pour chaque EIM.

Les sites Web d'organisations qui ont publié des rapports d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (ETMIS), des revues systématiques et des guides de pratique de même que les sites gouvernementaux et d'organisations qui ont publié des rapports sur le dépistage néonatal ou sur les maladies génétiques ont été consultés. Des sites Web de laboratoires de biologie médicale actifs dans le domaine du dépistage néonatal ou du diagnostic des EIM au Québec et aux États-Unis ont aussi été examinés. Une liste des sites consultés afin de repérer de la littérature grise est présentée à l'[annexe B](#).

Critères et processus de sélection des études

Problématique de santé (question 1)

Pour décrire la problématique de santé, les aspects suivants ont été abordés : l'étiologie, l'épidémiologie, la présentation clinique de la maladie et le moment opportun du dépistage. Les publications priorisées ont été les revues systématiques, les rapports d'ETMIS, un ouvrage de référence sur les maladies métaboliques [Saudubray *et al.*, 2016], les données québécoises et les lignes directrices ou protocoles concernant la prise en charge et le traitement des patients atteints de la leucineose.

Performance, efficacité et innocuité (question 2)

Une recherche exhaustive de la littérature scientifique et grise a été effectuée pour répondre à la question 2. Dans la mesure où les EIM sont des maladies rares pour lesquelles les données de la littérature sont conséquemment basées sur un nombre limité de sujets, tous les types de publications ont été recherchés – rapports d'ETMIS, revues systématiques, rapports d'activités et d'évaluation de programme de dépistage néonatal, études de cohortes et séries de cas. Les guides de pratique, les lignes directrices et les algorithmes servant à harmoniser le dépistage ainsi que la prise en charge et le suivi des patients atteints de l'une des EIM ciblées ont également été recensés. Le processus de sélection est présenté à l'[annexe C](#). Les critères de sélection des publications sont indiqués dans le tableau A 1. La sélection des publications concernant la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal des neuf EIM répertoriées par la recherche de l'information scientifique a été effectuée par un examinateur selon les critères de sélection présentés ci-dessus. Les raisons de l'exclusion des études initialement sélectionnées par la lecture des titres et résumés ont été validées par un second examinateur et ont été présentées à l'[annexe D](#).

Tableau A 1 Critères de sélection des études pour évaluer la performance du test, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal des neuf EIM ciblées

Éléments PICOTS	Critères d'inclusion
Population	Nouveau-nés âgés de < 28 jours lors du prélèvement sanguin pour le test de dépistage.
Intervention	Test de dépistage à partir d'un échantillon de sang séché pour l'une des neuf EIM (HCY, IVA, CUD, MSUD, HCS, β KT, HMG, BIOT et GALT) ou programme de dépistage néonatal ciblant l'une des neuf EIM considérées.
Comparateur	Démarches diagnostiques pour l'EIM considérée, à défaut d'un programme de dépistage néonatal pour l'EIM considérée.
Résultats (Outcomes)	Performance du test : validité (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive), taux de référence et taux de détection. Efficacité du dépistage : morbidité, mortalité, qualité de vie. Effets indésirables : santé psychologique et physique, surdiagnostic et surtraitement (formes légères ou bénignes), dépistage de maladies non ciblées.
Contexte (Setting)	Projets de recherche, projets pilotes ou programmes de dépistage néonatal pour l'une des neuf EIM considérées.

Enjeux éthiques, organisationnels et économiques (questions 3 et 4)

Pour les enjeux éthiques, organisationnels et économiques, les types de publications retenues ont été les rapports d'ETMIS, les revues systématiques et les études primaires traitant notamment des coûts du dépistage néonatal, de l'impact budgétaire, de l'efficacité du dépistage, de l'impact des faux positifs et de l'utilisation des ressources pour traiter une ou plusieurs des EIM considérées.

Processus d'extraction et d'analyse des données

L'extraction des données sur la performance, l'efficacité et l'innocuité a d'abord été effectuée à partir des rapports d'ETMIS et des revues systématiques. Pour la plupart des dossiers, l'information contenue dans les rapports d'ETMIS et les revues systématiques était incomplète et insuffisante, de sorte que les données provenant des études primaires d'évaluation de programme et de projets pilotes ou d'autres plans d'étude ont été analysées afin de prendre en considération les meilleures preuves disponibles.

L'extraction des données sur la performance a été faite par un examinateur à l'aide d'un tableau d'extraction préétabli et préalablement testé sur quelques études. Les données ont été validées par un deuxième examinateur.

L'extraction des données sur la problématique de santé, les enjeux éthiques, organisationnels et économiques a été effectuée par une professionnelle scientifique. Ces données ont été décrites de façon narrative ou elles ont été présentées dans des tableaux. Un professionnel scientifique en économie a contribué à l'analyse des données des études économiques en collaboration avec l'équipe de travail.

Pour la performance, la sensibilité, la spécificité, le taux de détection, le taux de référence et la valeur prédictive positive ont été calculés par les professionnelles de l'INESSS à partir des données provenant des études primaires qui indiquaient le nombre de participants au dépistage et les résultats de ce dépistage. Ces valeurs calculées sont présentées en italique dans les tableaux de la section sur la performance. Les sujets dont les démarches diagnostiques n'ont pas été complétées ont été exclus du nombre de participants au dépistage dans nos calculs³³. À défaut de précisions, le calcul est basé sur l'hypothèse que le processus diagnostique a été complété pour l'ensemble des cas orientés vers cette démarche. Les intervalles de confiance à 95 % (IC95%) ont été calculés selon la méthode de Wilson. Pour les faux négatifs, la valeur 0 a été utilisée si les auteurs mentionnaient n'avoir eu connaissance d'aucun cas alors que l'information a été jugée non disponible si les auteurs ne mentionnaient pas de résultats faux négatifs dans l'article. L'équipe de projet a choisi de considérer les résultats anormaux liés à des maladies non ciblées par le dépistage comme des résultats faux positifs. Une telle situation est décrite dans le présent document comme la détection de « maladies secondaires ».

Appréciation des limites des publications sélectionnées

L'évaluation de la qualité des rapports d'ETMIS et des revues systématiques n'a pas été effectuée méthodiquement. Les limites et les biais possibles des études primaires sélectionnées ont toutefois été analysés et ils ont servi pour interpréter les données extraites des études retenues. Pour apprécier l'efficacité du dépistage, le risque de biais et les types de biais sont rapportés de manière qualitative dans le document pour les études retenues [Simpson *et al.*, 2017; Sterne *et al.*, 2016; Bonita *et al.*, 2010].

Collecte et analyse de données médico-administratives

Afin d'explorer la problématique de santé liée aux EIM, des données issues de banques de données clinico-administratives ont été obtenues en application de l'entente tripartite entre le MSSS, la RAMQ et l'INESSS. Les données portaient sur les hospitalisations de courte durée et provenaient du fichier MED-ÉCHO. Elles s'échelonnaient sur 10 ans (soit du 1^{er} avril 2008 au 31 mars 2018) et l'identifiant du bénéficiaire (NAM) était protégé par un algorithme de banalisation propre à l'INESSS. La leucine (MSUD) est la seule des erreurs innées du métabolisme qui possède son propre code CIM-10-CA³⁴ utilisé dans MED-ÉCHO pour consigner les diagnostics. Les autres EIM sont regroupées par type de maladie possédant chacun son code, et il est impossible de les différencier. Une analyse détaillée de ces données n'a pas pu permettre de formuler des conclusions. Les données recueillies ne sont donc pas présentées dans cet avis.

³³ Sauf pour ce qui est du taux de référence qui tient compte de tous les patients soumis au dépistage.

³⁴ La CIM-10-CA (Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 10^e version, Canada) est la version canadienne de la CIM-10, la norme internationale, élaborée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), qui permet de rendre compte des données sur la mortalité et la morbidité. L'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS) a adapté la classification pour répondre aux besoins en données canadiennes.

Consultation des parties prenantes pour la collecte de données contextuelles et expérientielles

Dans le but d'obtenir de l'information complémentaire aux données scientifiques, des données contextuelles et expérientielles ont été recueillies auprès des experts lors des rencontres du comité consultatif. Les experts ont été questionnés sur les enjeux techniques, cliniques, éthiques, organisationnels et économiques à considérer et sur les outils cliniques disponibles au Québec pour le dépistage et la prise en charge des enfants atteints de l'EIM ciblée. Des questions additionnelles ont été soumises au responsable du laboratoire de dépistage néonatal sanguin afin de recueillir des données utiles sur l'organisation et le fonctionnement de ce laboratoire.

Une consultation de patients atteints d'une EIM, de parents et de proches aidants a été tenue afin de recueillir les préoccupations et les besoins associés aux maladies métaboliques rares et de débattre des enjeux entourant le dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme. Une entrevue a également été réalisée auprès du Regroupement québécois des maladies orphelines du Québec.

Les membres des structures d'encadrement de l'INESSS, soit les comités d'excellence clinique, le comité scientifique et le conseil scientifique, ont été invités à participer aux travaux d'un groupe de discussion pour échanger sur leur perspective respective concernant les enjeux entourant le dépistage néonatal et les priorités sociales dans le contexte des maladies rares.

Les données expérientielles et contextuelles obtenues à partir de la consultation de patients, de parents, de proches aidants, de membres d'associations et de citoyens ont été présentées et discutées au comité consultatif, au CEC en dépistage des maladies chroniques ainsi qu'au comité de suivi. Elles font l'objet d'un document distinct intitulé *Dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme : enjeux éthiques, perspective citoyenne et perspective des patients, parents et proches aidants*.

Le comité de suivi est composé de représentants de différents organismes et d'associations concernés par le dépistage néonatal, et il contribue à déterminer les enjeux associés à l'implantation des recommandations de l'INESSS.

Analyse économique

Une revue de la littérature a été réalisée afin d'examiner la méthodologie et les résultats des analyses économiques portant sur la leucine. Ces données sont présentées dans le chapitre 8. Un modèle économique pour l'analyse de l'efficacité et une analyse d'impact budgétaire pouvaient être réalisés si les membres du CEC avaient statué sur la pertinence de développer davantage les aspects liés à l'implantation et à l'économie. L'analyse économique est présentée aux sections 8.2 (modèle d'efficacité) et 8.3 (analyse d'impact budgétaire).

Une revue de la littérature a été menée afin d'examiner la méthodologie et les résultats des analyses économiques portant sur la leucinose. Ces données sont présentées dans le chapitre 8. Si l'utilité clinique du dépistage néonatal devait être reconnue, une analyse économique en contexte québécois serait réalisée.

Validation scientifique

La validation scientifique et l'assurance qualité de l'avis ont été effectuées par des lecteurs internes, des médecins-conseils, une lectrice externe et des membres de comités consultatifs auprès de l'INESSS.

Le comité consultatif est composé de deux médecins généticiens, d'un médecin biochimiste, d'un biochimiste clinique, d'une conseillère en génétique, d'une diététiste et d'une infirmière qui détient une expertise en dépistage néonatal. Ce comité a contribué à la validation des données scientifiques et à la collecte de données contextuelles et expérientielles. Les membres ont été invités à se prononcer sur la pertinence du dépistage des maladies évaluées.

Le CEC en dépistage des maladies chroniques est un comité permanent composé de professionnels de la santé et des services sociaux, d'un gestionnaire du réseau, d'un éthicien, d'un économiste de la santé, de chercheurs et de citoyens. Ce comité délibère en prenant en considération différentes dimensions et il assure la justesse des recommandations ainsi que l'acceptabilité professionnelle et sociale des produits de l'INESSS.

Processus de délibération et formulation de la recommandation

La délibération relative à l'implantation du dépistage néonatal de la leucinose s'est déroulée en deux phases. Lors d'une première rencontre, les membres du CEC ont pu apprécier l'ensemble de la preuve scientifique disponible dans la littérature et, en vue d'une prise de décision éclairée, ils ont statué sur la pertinence d'examiner davantage les enjeux de l'implantation, de produire un modèle économique pour l'analyse de l'efficacité et de procéder à une analyse d'impact budgétaire. L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles ont été interprétées à l'aide d'une grille multicritère pour guider le processus de délibération en vue de l'élaboration de la recommandation par les membres du CEC.

Cette démarche visait à identifier et à apprécier la nature et l'ampleur des bénéfices et des risques liés au dépistage néonatal d'une l'EIM par l'intermédiaire de la plateforme sanguine du PQDNSU. Chaque EIM a été évaluée individuellement, et les dimensions suivantes ont été discutées : l'ampleur du problème de santé, l'histoire naturelle de la maladie, la nature du besoin non comblé, la capacité de dépister en temps opportun, l'efficacité du traitement précoce et du dépistage néonatal, la performance du test de dépistage néonatal sanguin ainsi que les enjeux éthiques, organisationnels et économiques liés au dépistage.

Le CEC a eu l'occasion de prendre en considération l'ensemble des enjeux éthiques, organisationnels et économiques qui ont émergé lors des revues de la littérature ciblées et des consultations et de rediscuter des recommandations relatives à la pertinence du dépistage néonatal pour les neuf EIM lors d'une rencontre supplémentaire.

Déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

La déclaration et la gestion des conflits d'intérêts et de rôles dans le présent avis font appel à différentes modalités, en accord avec les codes d'éthique applicables, pour assurer l'intégrité des travaux d'évaluation menés et de la recommandation formulée.

Les membres des groupes de travail ont eu à déclarer les intérêts personnels qui pouvaient les placer dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts, qu'ils soient commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres. Ils ont également eu à déclarer les différentes activités professionnelles ou les rôles qui pouvaient les placer dans une situation propice au développement de conflits de rôles.

Les déclarations remplies par les collaborateurs au dossier ont fait l'objet d'une évaluation par la Direction des services de santé et de l'évaluation des technologies de l'INESSS. Les critères pris en considération sont notamment la nature du conflit, la personne concernée par le conflit, le statut temporel et les conséquences potentielles.

Les délibérations des groupes de travail en vue de formuler la recommandation ont été structurées à l'aide d'un processus clair et transparent.

ANNEXE B

Stratégie de repérage de la littérature scientifique

PubMed (NLM)

Limites : 2000 – 23 mai 2017; anglais et français

Dernière mise à jour : janvier 2019

- #1 neonatal screening[mh]
- #2 mass screening[mh:noexp] OR genetic testing[mh:noexp] OR multiphasic screening[mh:noexp]
- #3 infant, newborn[mh]
- #4 #1 OR (#2 AND #3)
- #5 metabolism, inborn errors[mh] OR genetic diseases, inborn[mh:noexp]
- #6 metabolic diseases[mh:noexp]
- #7 argininosuccinate synthase[mh] OR citrullinemia[mh] OR HHH syndrome[nm] OR ornithine transporter[nm] OR hyperammonemia[mh] OR propionic acidemia[mh] OR 3-methylcrotonyl CoA carboxylase 1 deficiency[nm] OR 3-methylcrotonyl CoA carboxylase 2 deficiency[nm] OR (methylcrotonoyl-CoA carboxylase[nm] AND (carbon-carbon ligases[mh:noexp] OR ligases[mh:noexp])) OR methylmalonic acidemia[nm] OR methylmalonyl-CoA mutase[mh] OR isovaleric acidemia[mh] OR isovaleryl-CoA dehydrogenase[mh] OR holocarboxylase synthetase deficiency[mh] OR holocarboxylase synthetases[nm] OR biotinidase[mh] OR acetyl-CoA c-acyltransferase[mh:noexp] OR cystathionine beta-synthase[mh] OR homocystinuria[mh] OR carnitine[mh:noexp] OR maple syrup urine disease[mh] OR 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency[nm] OR galactosemia[mh]
- #8 #5 OR (#6 AND #3) OR #7
- #9 #4 AND #8
- #10 newborn*[tiab] OR new born*[tiab] OR neo nat*[tiab] OR neonat*[tiab]
- #11 screen*[tiab]
- #12 (inborn[tiab] OR inherit*[tiab]) AND (error*[tiab] OR ((metabol*[tiab] OR genet*[tiab] OR amino acid*[tiab] OR urea cycle*[tiab] OR organic acid*[tiab]) AND (disord*[tiab] OR diseases*[tiab] OR defect*[tiab]))) OR IEM[tiab]
- #13 CIT-1[tiab] OR CIT-I[tiab] OR CIT-2[tiab] OR CIT-II[tiab] OR argininosuccinate synthase*[tiab] OR citrullinemia*[tiab] OR citrullinaemia*[tiab] OR citrullinuri*[tiab] OR citrin[tiab] OR argininemia*[tiab] OR argininaemia*[tiab] OR hyperargininemia*[tiab] OR hyperargininaemia*[tiab] OR ARG[tiab] OR

- arginase[tiab]OR (((argininosuccin*[tiab] OR arginosuccin*[tiab]) OR ((arginino[tiab] OR argino[tiab]) AND succin*[tiab])) AND (synthase*[tiab] OR synthetase*[tiab]))
- #14 triple H syndrome[tiab] OR (HHH[tiab] AND syndrome[tiab]) OR hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria[tiab] OR hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria[tiab] OR (hyperornithin*[tiab] AND hyperammon*[tiab] AND homocitrullin*[tiab]) OR ornithine translocase[tiab] OR ornithine transporter[tiab]
- #15 propionic acidemia*[tiab] OR propionic acidaemia*[tiab] OR propionic acidemia*[tiab] OR propionic acidaemia*[tiab] OR propionic aciduri*[tiab] OR propionyl-CoA carboxylase*[tiab] OR propionyl-coenzyme a carboxylase*[tiab] OR (ketotic[tiab] OR (ketoacid*[tiab] AND leukopeni*[tiab]) AND (glycin*[tiab] OR hyperglycin*[tiab])) OR (propionic[tiab] AND (acidaemi*[tiab] OR acidemi*[tiab] OR aciduri*[tiab])) OR (propionyl*[tiab] AND carboxyla*[tiab])
- #16 3-MCC*[tiab] OR MCC[tiab] OR 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase*[tiab] OR 3-methylcrotonyl-coenzyme a carboxylase*[tiab] OR (methylcroton*[tiab] OR (methyl[tiab] AND croton*[tiab]) AND (glycinuri*[tiab] OR carboxyla*[tiab]))
- #17 methylmalonicacidaemi*[tiab] OR methylmalonicaciduri*[tiab] OR (methylmalon*[tiab] OR (methyl[tiab] AND malon*[tiab])) AND ((acidemia*[tiab] OR acidaemia*[tiab] OR aciduria*[tiab]) OR ((CoA[tiab] OR coenzyme a[tiab]) AND (mutase*[tiab] OR isomerase*[tiab] OR epimerase*[tiab]))) OR cobalam*[tiab] OR cbl*[tiab] OR mut[tiab] OR transcobalam*[tiab] OR tcblr[tiab] OR MMA[tiab] OR MCM[tiab]
- #18 isovalericacidaemi*[tiab] OR isovalericacidemi*[tiab] OR ((isovaleric[tiab] OR isovaleryl*[tiab]) AND (acidaemi*[tiab] OR acidemi*[tiab] OR aciduri*[tiab] OR dehydrogenase*[tiab]))
- #19 HLCS[tiab] OR HCS[tiab] OR (multiple[tiab] AND carboxylase*[tiab]) OR ((holocarboxylase*[tiab] OR (holo[tiab] AND carboxylase*[tiab])) AND synthetase*[tiab])
- #20 biotinidase*[tiab]
- #21 beta-ketothiolase*[tiab] OR BKT[tiab] OR (2-methyl*[tiab] AND 3-hydroxybutyr*[tiab] AND (acidemia*[tiab] OR acidaemia*[tiab])) OR (alpha[tiab] AND methylacetoacetic[tiab] AND aciduria*[tiab]) OR ((3-alpha-oxothiolase[tiab] OR 3-alpha-ketothiolase[tiab] OR T2[tiab] OR 3-alpha-ktd[tiab] OR MAT[tiab]) AND (defect*[tiab] OR deficien*[tiab])) OR (mitochondrial[tiab] AND (acetoacetyl[tiab] OR 2-methylacetoacetyl[tiab]) AND (CoA[tiab] OR coenzyme a[tiab]) AND thiolase*[tiab])
- #22 homocystinuri*[tiab] OR hypermethioninaemi*[tiab] OR hypermethioninemi*[tiab] OR (cystathionine[tiab] AND beta[tiab] AND (synthase*[tiab] OR synthetase*[tiab])) OR cystathionine-b-synthase*[tiab] OR cystathionine-b-synthetase*[tiab] OR CBS deficienc*[tiab]

- #23 carnitine transport defect[tiab] OR carnitine uptake defect[tiab] OR ((carnitine[tiab] AND (transport*[tiab] OR uptake[tiab])) AND (deficien*[tiab] OR defect*[tiab])) OR CUD[tiab] OR CTD[tiab] OR CDSP[tiab] OR SCD[tiab] OR (carnitine[tiab] AND deficienc*[tiab] AND (primary[tiab] OR systemic[tiab]))
- #24 MSUD[tiab] OR BCKD[tiab] OR BCBCKDHA[tiab] OR BCKDHB[tiab] OR DBTt[tiab] OR (maple[tiab] AND syrup[tiab] AND (urine[tiab] OR disease*[tiab])) OR (branch*[tiab] AND chain[tiab] AND ((keto[tiab] AND aciduri*[tiab]) OR ketoaciduri*[tiab])) OR (branch*[tiab] AND chain[tiab] AND alpha[tiab] AND ((keto[tiab] AND acid[tiab]) OR ketoacid[tiab]) AND dehydrogenase*[tiab])
- #25 hydroxymethylglutaricaciduri*[tiab] OR (hydroxymethylglutaric[tiab] AND aciduri*[tiab]) OR (hydroxy[tiab] AND (methylglutaric[tiab] OR methyl glutaric[tiab] AND aciduri*[tiab]) OR HMGCL[tiab] OR ((hydroxymethylglutar*[tiab] OR HMG[tiab] OR (hydroxy[tiab] AND (methylglutar*[tiab] OR (methyl[tiab] AND glutar*[tiab])))) AND (CoA[tiab] OR coenzyme a[tiab]) AND lyase*[tiab]))
- #26 galactosemia*[tiab] OR galactosaemia*[tiab] OR (classic[tiab] AND galactosemia*[tiab]) OR GALT[tiab] OR ((galactose[tiab] OR ((UDPglucose[tiab] OR UTP*[tiab]) AND hexose[tiab])) AND phosphate[tiab] AND ((uridylyltransferase[tiab] OR uridyltransferase[tiab]) OR ((uridylyl[tiab] OR uridyl[tiab]) AND transferase[tiab]))) OR (galactosemia*[tiab] AND (2[tiab] OR II[tiab])) OR GALK[tiab] OR galactokinase*[tiab] OR (galactosemia*[tiab] AND (3[tiab] OR III[tiab])) OR GALE[tiab] OR ((UDPglucose[tiab] OR (UDP*[tiab] AND galactose*[tiab])) AND epimerase*[tiab])
- #27 #10 AND #11 AND (#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26)
- #28 #9 OR #27

Embase (OvidSP)

Limites³⁵ : 2000 - 25 avril, 24 mai et 6 juin 2017; anglais et français; Embase; articles, erratum, rapports, revues, études sommaires

Dernière mise à jour : janvier 2019

- #1 *newborn screening/
 #2 *mass screening/
 #3 newborn/
 #4 #1 OR (#2 AND #3)

³⁵ La recherche a été effectuée en trois temps : le 25 avril 2017 en utilisant l'outil « exclude Medline » d'Embase; le 24 mai et le 6 juin 2017 en utilisant le vocabulaire libre et contrôlé, respectivement, sans utiliser l'outil « exclude Medline » d'Embase (retrait des doublons manuellement).

- #5 inborn error of metabolism/
- #6 genetic disorder/ OR exp metabolic disorder
- #7 argininosuccinate synthase/ OR citrullinemia/ OR citrullinemia type II/ OR hyperargininemia/ OR hyperornithinemia hyperammonemia homocitrullinuria syndrome/ OR hyperammonemia/ OR ornithine/ OR propionic acidemia/ OR methylcrotonyl coenzyme A carboxylase/ OR multiple acyl CoA dehydrogenase deficiency/ OR methylmalonic acidemia/ OR methylmalonic aciduria/ OR isovaleric acid/ OR isovaleryl coenzyme A dehydrogenase/ OR "disorders of carbohydrate metabolism"/ OR biotinidase/ OR biotinidase deficiency/ OR acetyl coenzyme A acyltransferase/ OR cystathionine beta synthase/ OR homocystinuria/OR carnitine/ OR maple syrup urine disease/ OR hydroxymethylglutaryl coenzyme A lyase/ OR galactosemia/
- #8 #5 OR (#6 AND #3) OR #7
- #9 #4 AND #8
- #10 (newborn* OR new born* OR neo nat* OR neonat*).ti,ab
- #11 screen*.ti,ab
- #12 ((inborn OR inherit*) ADJ4 (error* OR ((metabol* OR genet* OR amino acid* OR urea cycle* OR organic acid*) ADJ4 (disord* OR diseas* OR defect*)) OR IEM)).ti,ab
- #13 ((CIT ADJ2 (I OR II)) OR citrullinemia* OR citrullinaemia* OR citrullinuri* OR argininosuccinic aciduri* OR argininosuccinicaciduri* OR argininemia* OR argininaemia* OR hyperargininemia* OR hyperargininaemia* OR AGR OR arginase OR ARG OR citrin OR ASS OR ((argininosuccin* OR arginosuccin* OR ((arginino OR argino) ADJ2 succin*)) ADJ2 (synthase* OR synthetase* OR lyase*))).ti,ab
- #14 (triple H syndrome OR (HHH ADJ2 syndrome) OR hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria OR hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria OR (hyperornithin* ADJ2 (hyperammon* ADJ2 homocitrullinuri*)) OR (ornithine ADJ2 (translocase* OR transporter*))).ti,ab
- #15 (propionic acidemia* OR propionic acidemia* OR propionicacidemia* OR propionicacidaemia* OR propionic aciduri* OR propionyl-CoA carboxylase* OR propionyl-coenzyme a carboxylase* OR ((ketotic OR (ketoacid* ADJ3 leukopeni*)) ADJ3 (glycin* OR hyperglycin*)) OR (propionic ADJ3 (acidaemi* OR acidemi* OR aciduri*)) OR (propionyl*ADJ2 carboxyla*).ti,ab
- #16 (3-MCC* OR MCC OR 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase* OR 3-methylcrotonyl-coenzyme a carboxylase* OR ((methylcroton* OR (methyl ADJ2 croton*)) ADJ2 (glyciruni* OR carboxyla*).ti,ab
- #17 (methylmalonicaciduri* OR methylmalonicacidaemi* OR methylmalonicacidemi* OR ((methylmalon* OR (methyl ADJ2 malon*)) ADJ2 ((acidemi* OR acidaemi* OR

- aciduri* OR (CoA OR coenzyme a)) ADJ2 (mutase* OR isomerase* OR epimerase*)) OR cobalam* OR CBL* OR mut OR transcobalam* OR TCBLR OR MMA OR MCM).ti,ab
- #18 (isovalericacidaemi* OR isovalericacidemi* OR ((isovaleric OR isovaleryl*) AND (acidaemi* OR acidemi* OR aciduri* OR dehydrogenase*))).ti,ab
- #19 (HLCS OR HCS OR (multiple AND carboxylase*) OR ((holocarboxylase* OR (holo AND carboxylase*)) ADJ2 synthetase*)).ti,ab
- #20 biotinidase*.ti,ab
- #21 (beta-ketothiolase* OR BKT OR (2-methyl* AND 3-hydroxybutyr* AND (acidemia* OR acidaemia*)) OR (alpha AND methylacetoacetic AND aciduria*) OR ((3-alpha-oxothiolase OR 3-alpha-ketothiolase OR T2 OR 3-alpha-ktd OR MAT) ADJ2 (defect* OR deficien*)) OR (mitochondrial AND (acetoacetyl OR 2-methylacetoacetyl) AND (CoA OR coenzyme a) AND thiolase*)).ti,ab
- #22 (homocystinuri* OR hypermethioninaemi* OR hypermethioninemi* OR (cystathionine AND beta AND (synthase* OR synthetase*)) OR cystathionine-b-synthase* OR cystathionine-b-synthetase* OR (CBS ADJ2 (deficienc*))).ti,ab
- #23 (carnitine transport defect OR carnitine uptake defect OR ((carnitine AND (transport* OR uptake)) AND (deficien* OR defect*)) OR CUD OR CTD OR CDSP OR SCD OR (carnitine AND deficienc* AND (primary OR systemic))).ti,ab
- #24 (MSUD OR BCKD OR BCKDHA OR BCKDHB OR DBT OR (maple AND syrup AND (urine OR disease*)) OR (branch* AND chain AND ((keto AND aciduri*) OR ketoaciduri*)) OR (branch* AND chain AND alpha AND ((keto AND acid) OR ketoacid) AND dehydrogenase*)).ti,ab
- #25 (hydroxymethylglutaricaciduri* OR (hydroxymethylglutaric AND aciduri*) OR (hydroxy AND (methylglutaric OR methyl glutaric) AND aciduri*) OR HMGCL OR ((hydroxymethylglutar* OR HMG OR (hydroxy AND (methylglutar* OR (methyl AND glutar*))) AND (CoA OR coenzyme a) AND lyase*))).ti,ab
- #26 (galactosemia* OR galactosaemia* OR (classic AND galactosemia*) OR GALT OR ((galactose OR ((UDPglucose OR UTP*) AND hexose)) AND phosphate AND ((uridylyltransferase OR uridyltransferase) OR ((uridylyl OR uridyl) AND transferase))) OR (galactosemia* AND (2 OR II)) OR GALK OR galactokinase* OR (galactosemia* AND (3 OR III)) OR GALE OR ((UDPglucose OR (UDP* AND galactose*)) AND epimerase*)).ti,ab
- #27 #10 AND #11 AND (#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26)
- #28 #9 OR #27

EBM Reviews (OvidSP): Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database

Limites : 2000 – 26 avril 2017; anglais et français

Dernière mise à jour : janvier 2019

- #1 (newborn* OR new born* OR neo nat* OR neonat*).ti,ab
- #2 screen*.ti,ab
- #3 ((inborn OR inherit*) ADJ4 (error* OR ((metabol* OR genet* OR amino acid* OR urea cycle* OR organic acid*) ADJ4 (disord* OR diseas* OR defect*)) OR IEM)).ti,ab
- #4 ((CIT ADJ2 (I OR II)) OR citrullinemia* OR citrullinaemia* OR citrullinuri* OR argininosuccinic aciduri* OR argininosuccinicaciduri* OR argininemia* OR argininaemia* OR hyperargininemia* OR hyperargininaemia* OR AGR OR arginase OR ARG OR citrin OR ASS OR ((argininosuccin* OR arginosuccin* OR ((arginino OR argino) ADJ2 succin*)) ADJ2 (synthase* OR synthetase* OR lyase*))).ti,ab
- #5 (triple H syndrome OR (HHH ADJ2 syndrome) OR hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria OR hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria OR (hyperornithin* ADJ2 (hyperammon* ADJ2 homocitrullinuri*)) OR (ornithine ADJ2 (translocase* OR transporter*))).ti,ab
- #6 (propionic acidemia* OR propionic acidaemia* OR propioniacidemia* OR propioniacidaemia* OR propionic aciduri* OR propionyl-CoA carboxylase* OR propionyl-coenzyme a carboxylase* OR ((ketotic OR (ketoacid* ADJ3 leukopeni*)) ADJ3 (glycin* OR hyperglycin*)) OR (propionic ADJ3 (acidaemi* OR acidemi* OR aciduri*)) OR (propionyl*ADJ2 carboxyla*).ti,ab
- #7 (3-MCC* OR MCC OR 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase* OR 3-methylcrotonyl-coenzyme a carboxylase* OR ((methylcroton* OR (methyl ADJ2 croton*)) ADJ2 (glyciruni* OR carboxyla*).ti,ab
- #8 (methylmalonicaciduri* OR methylmalonicacidaemi* OR methylmalonicacidemi* OR ((methylmalon* OR (methyl ADJ2 malon*)) ADJ2 ((acidemi* OR acidaemi* OR aciduri* OR (CoA OR coenzyme a)) ADJ2 (mutase* OR isomerase* OR epimerase*))) OR cobalam* OR cbl* OR mut OR transcobalam* OR tcblr OR MMA OR MCM).ti,ab
- #9 (isovalericacidaemi* OR isovalericacidemi* OR ((isovaleric OR isovaleryl*) AND (acidaemi* OR acidemi* OR aciduri* OR dehydrogenase*))).ti,ab
- #10 (HLCS OR HCS OR (multiple AND carboxylase*) OR ((holocarboxylase* OR (holo AND carboxylase*)) ADJ2 synthetase*).ti,ab
- #11 biotinidase*.ti,ab

- #12 (beta-ketothiolase* OR BKT OR (2-methyl* AND 3-hydroxybutyr* AND (acidemia* OR acidaemia*)) OR (alpha AND methylacetoacetic AND aciduria*) OR ((3-alpha-oxothiolase OR 3-alpha-ketothiolase OR T2 OR 3-alpha-ktd OR MAT) ADJ2 (defect* OR deficient*)) OR (mitochondrial AND (acetoacetyl OR 2-methylacetoacetyl) AND (CoA OR coenzyme a) AND thiolase*)).ti,ab
- #13 (homocystinuri* OR hypermethioninaemi* OR hypermethioninemi* OR (cystathionine AND beta AND (synthase* OR synthetase*)) OR cystathionine-b-synthase* OR cystathionine-b-synthetase* OR (CBS ADJ2 (deficient*))).ti,ab
- #14 (carnitine transport defect OR carnitine uptake defect OR ((carnitine AND (transport* OR uptake)) AND (deficient* OR defect*)) OR CUD OR CTD OR CDSP OR SCD OR (carnitine AND deficient* AND (primary OR systemic))).ti,ab
- #15 (MSUD OR BCKD OR BCKDHA OR BCKDHB OR DBT OR (maple AND syrup AND (urine OR disease*)) OR (branch* AND chain AND ((keto AND aciduri*) OR ketoaciduri*)) OR (branch* AND chain AND alpha AND ((keto AND acid) OR ketoacid) AND dehydrogenase*)).ti,ab
- #16 (hydroxymethylglutaricaciduri* OR (hydroxymethylglutaric AND aciduri*) OR (hydroxy AND (methylglutaric OR methyl glutaric) AND aciduri*) OR HMGCL OR ((hydroxymethylglutar* OR HMG OR (hydroxy AND (methylglutar* OR (methyl AND glutar*))) AND (CoA OR coenzyme a) AND lyase*))).ti,ab
- #17 (galactosemia* OR (classic AND galactosemia*) OR GALT OR ((galactose OR ((UDPglucose OR UTP*) AND hexose)) AND phosphate AND ((uridylyltransferase OR uridytransferase) OR ((uridylyl OR uridyl) AND transferase))) OR (galactosemia* AND (2 OR II)) OR GALK OR galactokinase* OR (galactosemia* AND (3 OR III)) OR GALE OR ((UDPglucose OR (UDP* AND galactose*)) AND epimerase*)).ti,ab
- #18 #1 AND #2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17)

Stratégie de repérage de la littérature grise

Limites : 2000 – 2018; anglais et français

Sites d'organisations qui ont publié des rapports d'ETMIS, des revues systématiques ou des guides de pratique

Canada

Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé/Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (ACMTS/CADTH)

https://www.cadth.ca/fr/rapports?keywords=&result_type%5B%5D=report&sort=field_date%3Avalue-desc&amount_per_page=10&email=&page=1

Alberta Health Evidence Reviews

<https://www.alberta.ca/health-evidence-reviews.aspx>

BC Guidelines

<http://www.bcguidelines.ca/>

CTFPHC ou GECSSP (Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs)

<http://canadiantaskforce.ca/?lang=fr>

Health Quality Ontario (HQO)

<http://www.hqontario.ca/Evidence>

Infobanque AMC (Association médicale canadienne - Canadian Medical Association)

<https://jouleamc.ca/cpg/homepage>

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

<https://www.inesss.qc.ca/publications/publications.html>

Institute of Health Economics (IHE)

<http://www.ihe.ca/>

Toward Optimized Practice (TOP)

http://www.topalbertadoctors.org/cpgs/cpgupdatesubscribehere/?sid_id=-1&gid_id=609&lid=1

États-Unis

Secretary's Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborn and Children (SACHDNC)

<https://www.hrsa.gov/advisorycommittees/mchbadvisory/heritabledisorders/reportsrecommendations/index.html>

U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)

<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/recommendations>

Europe

Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), Belgique

<https://kce.fgov.be/fr>

Haute Autorité de Santé (HAS), France

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_6056/fr/recherche-avancee

Health Council of the Netherlands (HCN), Pays-Bas

<https://www.healthcouncil.nl/>

NHS National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Royaume-Uni

<https://www.nice.org.uk/guidance>

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Écosse

<http://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>

UK National Screening Committee (NSC), Royaume-Uni

<https://legacyscreening.phe.org.uk/screening-recommendations.php>

Australasie

Agency for Care Effectiveness (ACE), Singapour

<http://www.ace-hta.gov.sg/>

Australian Clinical Practice Guidelines (NHMRC)

<https://www.clinicalguidelines.gov.au/>

New Zealand Guidelines Group (NZGG)

<http://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>

Singapore Clinical Practice Guidelines

<https://www.moh.gov.sg/hpp/all-healthcare-professionals/guidelines>

International

Guidelines International Network (G-I-N)

<http://www.g-i-n.net/>

International Network for Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)

<http://www.inahta.org>

Répertoires

Catalogue et index des sites médicaux de langue française

<http://www.cismef.org/>

Centre for Reviews and Dissemination (CRD)

<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

Collaboration between CRD and the Pan-Canadian HTA Collaborative Working Group for a Canadian HTA

<https://www.cadth.ca/resources/hta-database-canadian-search-interface>

Évaluation des Technologies de Santé pour l'Aide à la Décision (ETSAD)

http://www.chu-rouen.fr/page/detail/fr/PUB_1477

Geneva Foundation for Medical Education and Research

http://www.gfmer.ch/Guidelines/Obstetrics_gynecology_guidelines.php

Health Technology Assessment Guide

<http://hta-guide.biogg.at/?q=en/node/83>

Sites gouvernementaux, de santé publique et d'organisations qui ont publié des rapports sur le dépistage néonatal ou sur les maladies génétiques

Canada

Alberta Health Services (AHS) - *Newborn Metabolic Screening Program*

<http://www.albertahealthservices.ca/info/page9014.aspx>

BC - Health

<http://www2.gov.bc.ca/gov/content/health>

British Columbia Medical Services Commission

<http://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/msp/publications>

Canadian Organization for Rare Disorders (CORD)

<https://www.raredisorders.ca/>

Conseil canadien de la santé (CCS)

<http://www.conseilcanadiendelasante.ca/types/publications/>

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)

<https://www.inspq.qc.ca/publications>

Maritime Newborn Screening Program

<http://www.iwk.nshealth.ca/fr/newbornscreening/>

McMaster Health Forum

<https://www.mcmasterhealthforum.org>

Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)

<http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/>

Newborn Screening Ontario (NSO)

<https://www.newbornscreening.on.ca/>

Perinatal Services BC

<http://www.perinataleservicesbc.ca/>

Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO)

<http://rqmo.org/>

Saskatchewan Disease Control Laboratory (SDCL)

<https://www.saskatchewan.ca/government/health-care-administration-and-provider-resources/treatment-procedures-and-guidelines/sk-disease-control-laboratory-compendium-of-tests>

Société canadienne de pédiatrie (SCP)

<http://www.cps.ca/fr/>

États-Unis

American Association for Clinical Chemistry (AACC)

<https://www.aacc.org>

American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)

<https://www.acmg.net/>

Association of State and Territorial Health Officials (ASTHO)

<http://www.astho.org/default.aspx>

Inborn Errors of Metabolism Collaborative (IBEMC)

<https://www.ibem-is.org/>

National Newborn Screening and Global Resource Center (NNSGRC)

<http://genes-r-us.uthscsa.edu/>

Newborn Screening Coding and Terminology Guide

<https://newbornscreeningcodes.nlm.nih.gov/nb/sc/>

Newborn Screening Translational Research Network

<https://www.nbstrn.org/>

US Centers for Disease Control and Prevention

<https://www.cdc.gov/>

Europe

Allemagne - centre médical universitaire de Greifswald – Programme de dépistage néonatal

<https://www2.medizin.uni-greifswald.de/klinchem/index.php?id=376>

Angleterre - Public Health England

<https://www.gov.uk/government/organisations/public-health-england>

Danemark – *Data and Policies for rare diseases*

<http://www.rd-action.eu/wp-content/uploads/2017/10/Denmark-Report-06.10.2017.pdf>

Écosse - Scottish Government – Newborn Screening

<http://www2.gov.scot/Topics/Health/Services/Screening/Newborn>

Eurogentest

<http://www.eurogentest.org/index.php?id=160>

European Reference Network for Hereditary Metabolic Disorders

<https://metab.ern-net.eu/>

European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD)

<https://www.e-imd.org/>

France - Institut de veille sanitaire, santé publique

<http://invs.santepubliquefrance.fr>

Irlande - Newborn Bloodspot Screening

<http://www.newbornscreening.ie/>

Irlande - National Screening Service

<http://www.screeningservice.ie/about/index.html>

Portugal - Service national de santé

<http://www.insa.min-saude.pt/category/areas-de-atuacao/genetica-humana/programa-nacional-de-diagnostico-precoco>

Royaume-Uni - UK Genetic Testing Network (UK-GTN)

<https://ukgt.nhs.uk/>

Royaume-Uni - Newborn bloodspot screening Wales

<http://www.newbornbloodspotscreening.wales.nhs.uk/>

Suisse - Dépistage néonatal

<http://www.neoscreening.ch/fr/pathologies.htm>

Unified European Registry for Inherited Metabolic Disorders

<https://u-imd.org>

Australasie

Australasie - COAG Health Council (CHC)

<http://www.coaghealthcouncil.gov.au/Publications/Reports>

Australie - Ministry of Health – NSW

<http://www.health.nsw.gov.au/publications/Pages/default.aspx>

Nouvelle-Zélande - Ministry of Health New Zealand

<http://www.health.govt.nz/>

Nouvelle-Zélande - National Screening Unit NZ

<https://www.nsu.govt.nz/>

International

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)

<http://clsi.org/>

International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

<http://www.ifcc.org/>

Orphanet

<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>

Urea Cycle Disorders Consortium (UCDC)

<https://www.rarediseasesnetwork.org/cms/ucdc/Healthcare-Professionals/Urea-Cycle-Treatment-Guidelines>

Sites des laboratoires de biologie médicale en lien avec le dépistage néonatal, le diagnostic et le suivi des EIM

Québec

Laboratoire de biologie médicale du CUSM

<https://cusm.ca/laboratoires/profile/laboratoires-biologie-m%C3%A9dicale-cusm>

Laboratoire du CHUQ

<https://www.chudequebec.ca/professionnels-de-la-sante.aspx>

Laboratoires du CHU Sainte-Justine

<https://www.chusj.org/fr/soins-services/L/Laboratoires>

Laboratoire du CHUS

<https://www.santeestrie.qc.ca/professionnels/ressources-pour-les-professionnels/laboratoires-repertoire-des-analyses/>

États-Unis

Mayo Medical Laboratories

<http://www.mayomedicallaboratories.com/index.html>html

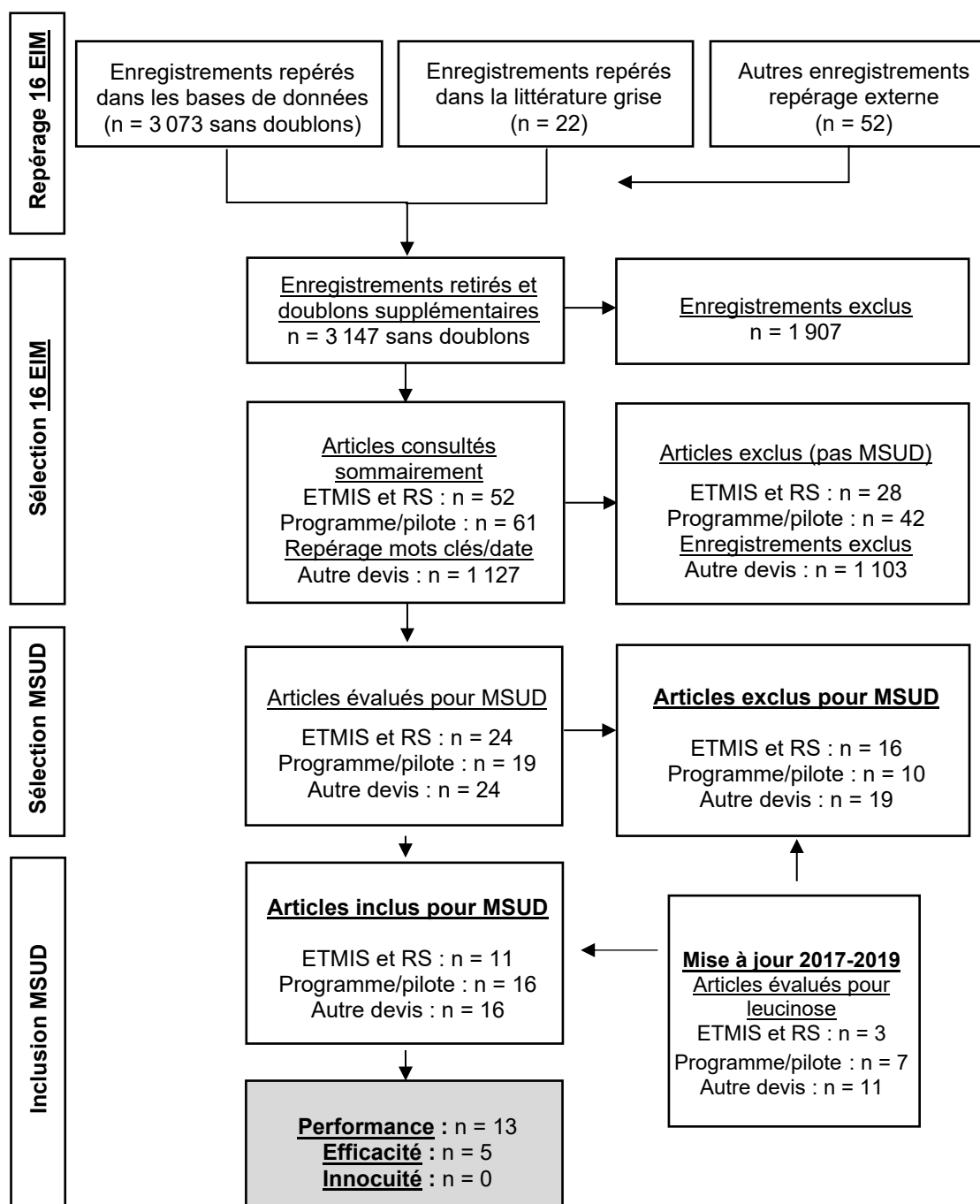
ANNEXE C

Processus de sélection de la littérature pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage de la leucinose (MSUD)

Figure C 1 Diagramme de flux

Années incluses dans le repérage :

1er janvier 2000 au 31 mars 2017, mise à jour octobre 2019



ANNEXE D

Raisons de l'exclusion des études non retenues pour l'évaluation de la performance, de l'efficacité et de l'innocuité du dépistage néonatal par MS/MS de la leucine

Référence	Raison
Rapport d'ETMIS	
ICMR, 2018	Aucune donnée sur la performance, population sélectionnée.
De Laet <i>et al.</i> , 2016	Étude pilote ne portant pas sur la leucine (maladie déjà dépistée).
HAS, 2009	Note de cadrage; aucune recommandation sur la leucine.
AETMIS, 2009	Aucune donnée sur la leucine.
Revue systématique	
Chapman <i>et al.</i> , 2018	Données sur la prévalence.
Shibata <i>et al.</i> , 2018	Dépistage sur une population sélectionnée, moins de 100 000 participants, aucun marqueur ni valeur seuil.
Van Rijt <i>et al.</i> , 2016	Revue sur les liens entre la mort subite chez le nouveau-né et les EIM; aucun lien démontré avec la leucine.
Ozben, 2013	Aucune donnée sur la performance pour la leucine.
Fernandez-Lainez <i>et al.</i> , 2012	Revue sur les marqueurs et tests diagnostiques utilisés pour le dépistage néonatal par MS/MS sans données sur la performance pour la leucine.
Évaluation de programme ou projet pilote	
Sharma <i>et al.</i> , 2018	Article sur la prévalence.
Wang <i>et al.</i> , 2018	GC-MS/MS, population sélectionnée.
Landau <i>et al.</i> , 2017	MSUD exclus.
Hampe <i>et al.</i> , 2017	Technique GC-MS sur urine, moins de 100 000 participants.
Osara <i>et al.</i> , 2017	Aucune donnée sur la performance, explication registre.
Alratrout <i>et al.</i> , 2017	Aucunes données sur la performance pour la leucine ou permettant de les calculer.
Al-Jasmi <i>et al.</i> , 2016	Il est difficile de savoir combien de patients atteints de la leucine ont été repérés par le dépistage néonatal ou d'après leurs antécédents familiaux. Moins de 100 000 participants au dépistage (61 417).
Yunus <i>et al.</i> , 2016	Moins de 100 000 participants au dépistage (30 247).
Feuchbaum <i>et al.</i> , 2012	Article sur la prévalence.
Loukas <i>et al.</i> , 2010	Moins de 100 000 participants au dépistage (45 000).
La Marca <i>et al.</i> , 2008	Données incomplètes sur la performance pour la leucine, ne permettant pas de faire les calculs appropriés, prévalence seulement.
Yoon <i>et al.</i> , 2005	Moins de 100 000 participants au dépistage.
Wilcken <i>et al.</i> , 2003	Marqueur et valeur seuil non mentionnés dans l'article.

Référence	Raison
Autre devis d'étude	
Altimimi <i>et al.</i> , 2019	Population sélectionnée, article sur la prévalence.
Koronev <i>et al.</i> , 2019	Aucune donnée sur la performance.
Wasmin <i>et al.</i> , 2018	Article sur la prévalence, aucune donnée sur la performance.
Kuhl <i>et al.</i> , 2017	Aucune donnée sur la performance.
Landau <i>et al.</i> , 2017	La leucinose a été exclue de cette étude comparative.
McHugh <i>et al.</i> , 2011	Données incomplètes sur la performance pour la leucinose, ne permettant pas de faire les calculs appropriés.

Sigles et acronymes : AETMIS : Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé; HAS : Haute Autorité de Santé; MS/MS : spectrométrie de masse en tandem.

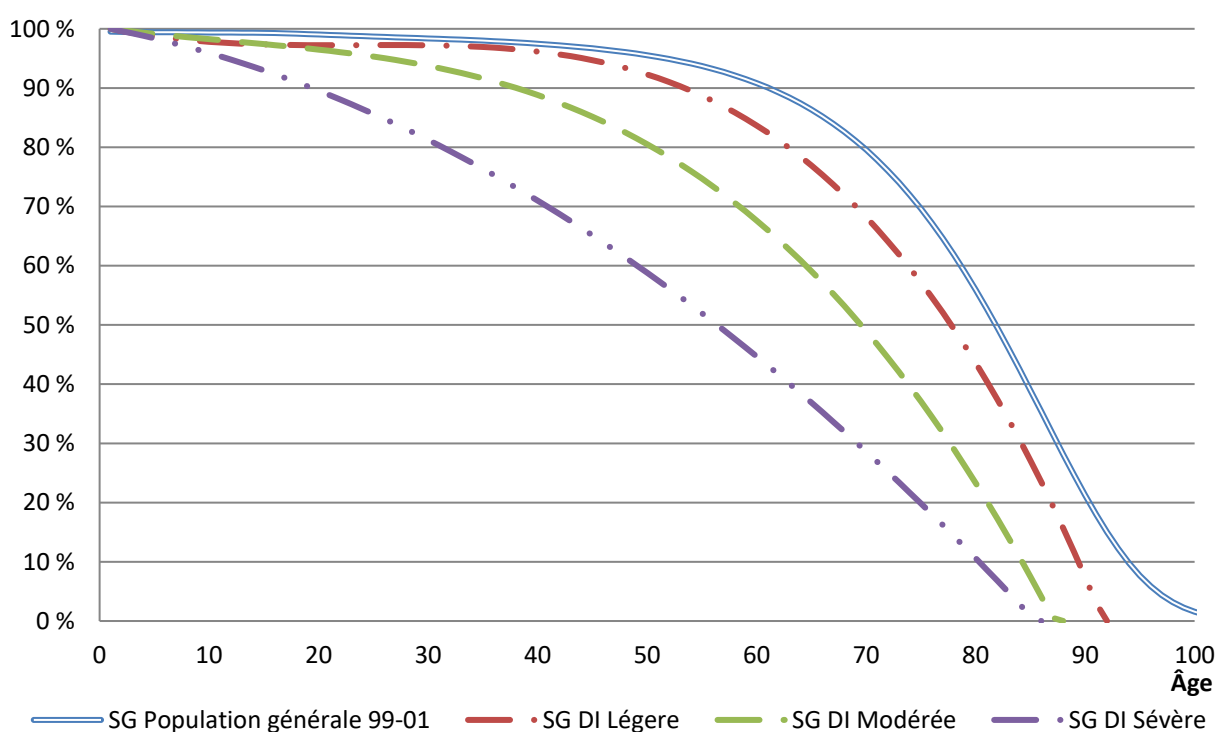
ANNEXE E

Modèle d'efficience

Intrants cliniques et économiques

En se basant sur l'évolution clinique de la maladie, quatre courbes de survie ont été utilisées lors de la modélisation : trois courbes sont associées à la déficience intellectuelle (DI) et une courbe de survie correspond à la population générale (figure E 1). Les trois courbes de survie associées à la déficience intellectuelle sont tirées d'une étude anglaise publiée en 2002, qui recensait 8 734 individus vivant avec une déficience intellectuelle [Bittles *et al.*, 2002]. Les données sont rapportées sous forme de courbes de survie globale (SG). L'espérance de vie rapportée pour les déficients intellectuels légers, modérés et sévères est de 74,0, 67,6 et 58,6 années, respectivement. La 4^e courbe de survie reflète celle de la population générale de la province de Québec au cours des années 1999 à 2001 et elle provient de Statistique Canada [2018]. Ces données correspondent à la même période que celle utilisée pour les courbes de survie des patients souffrant de déficience intellectuelle et elles ont été choisies pour réduire l'introduction d'un biais favorable au dépistage.

Figure E 1 Courbes de survie utilisées pour évaluer l'efficience



Les coûts proviennent de données tirées de la littérature scientifique et ils sont ajustés en dollars canadiens courants lorsque nécessaire [Turner *et al.*, 2019a]. Par exemple, le coût d'un décès est évalué à 53 661 \$ [Tanuseputro *et al.*, 2015]. La majorité des coûts ont été extraits des rapports financiers annuels pertinents des établissements de santé et services sociaux du Québec [MSSS AS-471, 2018] et des circulaires [MSSS, 2019a]. Les coûts assumés par le PAQTMMH proviennent du rapport annuel de 2016-2017 [PAQTMMH, 2017]. Les rapports statistiques annuels [MSSS, 2019d], et en particulier celui des centres de réadaptation pour personnes présentant une déficience intellectuelle [MSSS AS-485, 2018], ont servi pour quantifier l'utilisation de ressources. D'autres bases de données médico-administratives ont aussi été utilisées comme l'explorateur APR-DRG v24 [MSSS APR-DRG, 2018], qui renseigne sur le coût d'un épisode de soins, et MED-ÉCHO qui contient de l'information sur les hospitalisations et les chirurgies [MSSS MED-ÉCHO, 2017]. Après l'évaluation des coûts dans le réseau de la santé et des services sociaux (RSSS), le même exercice a été fait du côté des actes médicaux facturables auprès de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Le *Manuel des médecins spécialistes – Rémunération à l'acte* [2019] a été utilisé pour estimer l'impact financier auprès de la RAMQ. L'avis des experts du comité consultatif a aussi été recueilli pour compléter et valider des renseignements, notamment ceux ayant trait à la fréquence d'utilisation de certains services spécialisés.

Dépistage

En 2017, il y a eu 83 900 naissances au Québec, et une tendance décroissante se manifeste depuis 2012 [Institut de la statistique du Québec, 2018]. De plus, on note un taux de participation de 97,6 % au programme de dépistage néonatal. La prévalence de la leucinose en Occident est évaluée à 1 cas sur 140 000 naissances avec le dépistage par MS/MS et à 1 cas sur 156 000 naissances pour les cas repérés selon les signes cliniques [Moorthie *et al.*, 2014]. Le dépistage néonatal permet de repérer la forme classique et une minorité de cas intermédiaires [Puckett *et al.*, 2010; Oglesbee *et al.*, 2008; Bhattacharya *et al.*, 2006].

Le coût de l'ajout du dépistage de la leucinose sur une plateforme MS/MS a été estimé à 1,86 \$ par nouveau-né qui ont participé au dépistage, d'après le coût médian actualisé recensé dans quatre études [Bessey *et al.*, 2014; Tiwana *et al.*, 2012; Cipriano *et al.*, 2007; Carroll et Downs, 2006]. En réalité, ces coûts dépendent du nombre de maladies dépistées³⁶, mais cette dimension n'a pas été prise en considération dans l'analyse. Une proportion de 5 % des tests de première intention nécessitent une reprise. D'après une étude de 2016 [Sinclair *et al.*, 2016] réalisée en Colombie-Britannique, 0,24 % des tests de première intention sont suivis d'un test de 2^e intention. Le test de 2^e intention a une valeur prédictive positive de 30 % [Sinclair *et al.*, 2016]. Cette information a servi à estimer combien de tests de 1^{re} intention, de 2^e intention et de tests de confirmation seraient réalisés advenant l'implantation du dépistage néonatal de la leucinose au Québec. Le coût du test de 2^e intention a été évalué à 59,94 \$ s'il s'agit du dosage des acides aminés; le

³⁶ Selon les conditions et paliers négociés par le laboratoire fiduciaire avec le fournisseur de la trousse de dépistage des EIM par MS/MS, la redevance annuelle serait majorée d'environ 25 à 30 % si le nombre d'EIM dépistées au Québec, qui est actuellement de 8, devait dépasser 15.

coût du dosage de l'allo-isoleucine par LC-MS/MS n'est pas disponible [MSSS, 2019b; MSSS AS-471, 2018]. Le coût du test de confirmation par dosage des acides organiques quantitatifs a été évalué à 92,13 \$ [MSSS, 2019b; MSSS AS-471, 2018].

La modélisation repose sur l'hypothèse qu'à la suite de résultats anormaux au test de 2^e intention la prise en charge thérapeutique débiterait rapidement, sans attendre les résultats des tests de confirmation diagnostique. Le bilan diagnostique et l'instauration de la démarche thérapeutique s'échelonnent sur une semaine selon une hypothèse retenue lors de l'analyse de l'efficacité. Pendant cette semaine de traitement précoce en attente de la confirmation, les coûts annuels entre 0 et 1 an du PAQTMMH ont été utilisés pour estimer le coût engendré, à défaut de meilleures données disponibles. Ensuite, une fois le diagnostic confirmé, la diète est payée à vie par le PAQTMMH, à un coût variant en fonction de l'âge. De deux à neuf personnes additionnelles pourraient avoir une évaluation à l'occasion d'un conseil génétique subséquent.

Hospitalisation

L'âge à l'apparition des premiers symptômes et la sévérité de ceux-ci imposent une hospitalisation dès la période néonatale et une utilisation accrue des ressources médicales. Les événements pris en considération sous la rubrique « hospitalisation » comportent : la mortalité précoce, les hospitalisations néonatales, les hospitalisations subséquentes et le suivi.

La mortalité précoce a été évaluée à 11,1 %. Cette valeur a été extraite de l'étude de Quental et ses collaborateurs [2010] dans laquelle trois patients atteints de la leucineose sont décédés avant l'âge de 11 mois et y sont décrits, sur les 27 cas recensés. Il y a une différence entre la prévalence calculée à partir de cas soumis au dépistage néonatal et la prévalence calculée à partir des cas repérés d'après les signes cliniques [Moorthie *et al.*, 2014]; cette différence est de l'ordre de 7,5 %. Une hypothèse a été émise à ce sujet : cette différence serait due à des décès en période néonatale sans que le diagnostic de leucineose ait été établi faute de dépistage. Par prudence, la valeur de base retenue dans l'analyse de l'efficacité est de 3,8 %, tandis que de 0 % à 7,5 % ont été pris en considération dans l'analyse de la sensibilité. En résumé, lors du premier cycle de modélisation, la mortalité précoce a été évaluée à 11,1 % pour les cas de leucineose repérés avec le dépistage néonatal et à 14,9 % (de 11,1 % à 18,6 % en analyse de la sensibilité) pour les cas de leucineose repérés d'après les signes cliniques. Pour la mortalité du 1^{er} cycle de modélisation seulement, le coût d'un décès utilisé est celui des 30 derniers jours et il est évalué à 18 939 \$ pour éviter de compter en double les ressources médicales considérées lors de l'hospitalisation néonatale [Tanuseputro *et al.*, 2015].

Pour les patients atteints de la leucineose et repérés cliniquement, l'hospitalisation néonatale est d'une durée de 22,6 jours-présences [Clow *et al.*, 1981; Clarke *et al.*, 1976]. D'après les experts consultés, une proportion importante de ce premier épisode d'hospitalisation se situe dans un contexte de soins spécialisés. L'hypothèse d'une proportion de 67 % d'hospitalisations en unité néonatale a été utilisée pour tenir compte de cette réalité, à un coût de 921,59 \$ par jour-présence [Manuel de gestion financière MSSS CA6200, 2015]. Les autres jours d'hospitalisation ont été comptabilisés dans une

unité de maternité et soins de base aux nouveau-nés au coût de 376,50 \$ par jour-présence [*Manuel de gestion financière* MSSS SCA6365, 2012]. Selon deux études qui ont répertorié le nombre de jours d'hospitalisation, les cas de leucinose repérés par le dépistage néonatal verraient la durée de la première hospitalisation diminuée de 80,2 % par rapport à celle des cas de leucinose repérés cliniquement [Couce *et al.*, 2015; Morton *et al.*, 2002]. Une estimation conservatrice de - 40,1 % a été retenue pour l'analyse de base, alors que dans l'analyse de la sensibilité une réduction du temps d'hospitalisation de - 80,2 % à 0 % a été modélisée. Une hémodialyse ou une hémofiltration peut être nécessaire pour diminuer le niveau de concentration de la leucine plasmatique [Strauss *et al.*, 2013]. Le sous-centre d'activités 6791 *Hémodialyse traditionnelle en unité de dialyse* a servi pour estimer les coûts qui y sont associés [*Manuel de gestion financière* MSSS SCA6791, 2006]. Les nouveau-nés atteints de la leucinose sont soumis à une hémodialyse de 22,5 heures en moyenne [Aygün *et al.*, 2019]. Tous les nouveau-nés repérés d'après leurs signes cliniques sont soumis à l'hémodialyse ou à l'hémofiltration contre 50 % des nouveau-nés chez qui la leucinose a été repérée par dépistage néonatal [Couce *et al.*, 2015; Simon *et al.*, 2006a]. De plus, l'utilisation d'imagerie en tomodensitométrie est recommandée lorsqu'on suspecte un œdème cérébral ou une encéphalopathie [Strauss *et al.*, 2013]. Il a été évalué que l'hospitalisation néonatale coûte 21 549 \$ pour les cas repérés d'après leurs signes cliniques, dont 17 580 \$ payés par le RSSS et 3 968 \$ par la RAMQ (tableau E 1). Pour les cas repérés par dépistage néonatal, il en coûterait 15 180 \$, soit 12 801 \$ payés par le RSSS et 2 379 \$ par la RAMQ.

Tableau E 1 Coût de l'hospitalisation néonatale pour les nouveau-nés repérés cliniquement (RC)

Description	Total	Coût RSSS	Source RSSS*	Coût RAMQ	Source RAMQ†
Hospitalisation	19 169 \$	16 278 \$		2 891 \$	
• unité de soins spécialisée (néonatalogie)	15 418 \$	13 517 \$	DMS = 22,6 JP, 66,7 % à coût unitaire CA 6200	1 901 \$	Manuel RAMQ, codes 15540, 09095, 09096, 00024.
• hospitalisation (nouveau-nés)	3 751 \$	2 761 \$	DMS = 22,6 JP, 33,3 % à coût unitaire SCA 6365	990 \$	Manuel RAMQ, codes 09095, 09096, 00053.
Hémodialyse	2 121 \$	1 260 \$	[Aygün <i>et al.</i> , 2019], coût unitaire SCA6791	861 \$	Manuel RAMQ, codes 15042, 15044, 15048 et 15723.
Imagerie médicale	259 \$	42 \$	Coût unitaire SCA6834 et SCA6839, 2019-006 Annexe G, codes 8259	216 \$	Manuel RAMQ, codes 08434, 08258, 08570.
Total	21 549 \$	17 580 \$		3 968 \$	

Sigles : DMS : durée moyenne du séjour; JP : jour-présence; RC : repérage clinique; SCA : sous-centre d'activités

* : MSSS, 2019a; MSSS APR-DRG, 2018; MSSS AS-471, 2018; MSSS MED-ÉCHO, 2017.

† : RAMQ, 2019.

Le nombre des hospitalisations subséquentes a été estimé à 1,8 admission annuellement [Kaur *et al.*, 2020; MSSS MED-ÉCHO, 2017; Morton *et al.*, 2002; Clow *et al.*, 1981; Clarke *et al.*, 1976]. Dans l'analyse de la sensibilité, les valeurs extrêmes suivantes ont été considérées en se basant sur l'avis des experts : d'une hospitalisation par mois (12 par année) à neuf fois pendant une période de trois ans (3 par année). Chaque hospitalisation subséquente a une durée moyenne de séjour (DMS) de 4,1 jours-présences [Kaur *et al.*, 2020; MSSS MED-ÉCHO, 2017; Morton *et al.*, 2002; Clow *et al.*, 1981; Clarke *et al.*, 1976]. Selon une étude réalisée dans un contexte espagnol, les cas de leucinoze repérés par dépistage néonatal ont une durée d'hospitalisation réduite de 62,5 % par rapport aux cas repérés cliniquement [Couce *et al.*, 2015]. La valeur de base retenue dans l'analyse de l'efficacité est de - 31,2 % (- 62,5 % à 0 % en analyse de la sensibilité). Une proportion de 12,8 % des hospitalisations se passent en unité de soins intensifs à un coût de 1 262,09 \$ par jour-présence [Kaur *et al.*, 2020; MSSS AS-471, 2018; *Manuel de gestion financière* MSSS SCA6053, 1985]. Les autres jours d'hospitalisation, soit 87,2 %, ont lieu dans une unité de médecine à un coût de 330,44 \$ par jour-présence [Kaur *et al.*, 2020; MSSS AS-471, 2018; *Manuel de gestion financière* MSSS SCA6051, 2012]. Annuellement, il a été évalué que les hospitalisations subséquentes coûteraient 5 767 \$, dont 3 267 \$ assumés par le RSSS et 2 500 \$ par la RAMQ pour les cas repérés cliniquement (tableau E 2). En comparaison, la sous-complication justifiant une hospitalisation subséquente coûterait 4 734 \$, dont 2 628 \$ assumés par le RSSS et 2 106 \$ par la RAMQ pour les cas soumis au dépistage néonatal. Ces coûts sont annuels et ils se répètent chaque année de la vie du patient jusqu'à son décès.

Tableau E 2 Coût des hospitalisations subséquentes par année

Description	Total	Coût RSSS	Source RSSS*	Coût RAMQ	Source RAMQ†
Hospitalisation	4 685 \$	2 776 \$		1 910 \$	
Unité de soins spécialisée (soins intensifs)	1 606 \$	646 \$	DMS = 4,1 JP, 12,8 % à coût unitaire SCA 6053 [Manuel de gestion financière MSSS SCA6053, 1985]	960 \$	Manuel RAMQ, codes 15540, 09095, 09096, 00024.
Hospitalisation (médecine)	3 079 \$	2 130 \$	DMS = 4,1 JP, 87,2 % à coût unitaire SCA 6051 [Manuel de gestion financière MSSS SCA6051, 2012]	950 \$	Manuel RAMQ, codes 09095, 09096, 00024.
Hémodialyse	604 \$	413 \$	[Aygun <i>et al.</i> , 2019], coût unitaire SCA6791	191 \$	Manuel RAMQ, codes 15041, 15043, 15047 et 15722.
Imagerie médicale	478 \$	78 \$	coût unitaire SCA6834 et SCA6839, 2019-006 Annexe G, codes 8259	399 \$	Manuel RAMQ, codes 08434, 08258, 08570.
Total	5 767 \$	3 267 \$		2 500 \$	

Sigles : SCA : sous-centre d'activités; DMS : durée moyenne du séjour; JP : jour-présence.

* : MSSS, 2019a; MSSS APR-DRG, 2018; MSSS AS-471, 2018; MSSS MED-ÉCHO, 2017.

† : RAMQ, 2019.

Le suivi annuel pris en considération dans l'analyse de l'efficience est le même pour les cas repérés cliniquement et les cas soumis au dépistage néonatal. Le suivi annuel est composé de 12 tests métaboliques urinaires DNPH et de soins infirmiers à domicile pour 44 % des cas de leucinose suivis [Kenneson *et al.*, 2018; Blackburn *et al.*, 2017; Clarke *et al.*, 1976]. Le suivi annuel a été évalué à 817 \$ payés par le RSSS (tableau E 3). Ces coûts sont annuels et ils se répètent chaque année jusqu'au décès du patient.

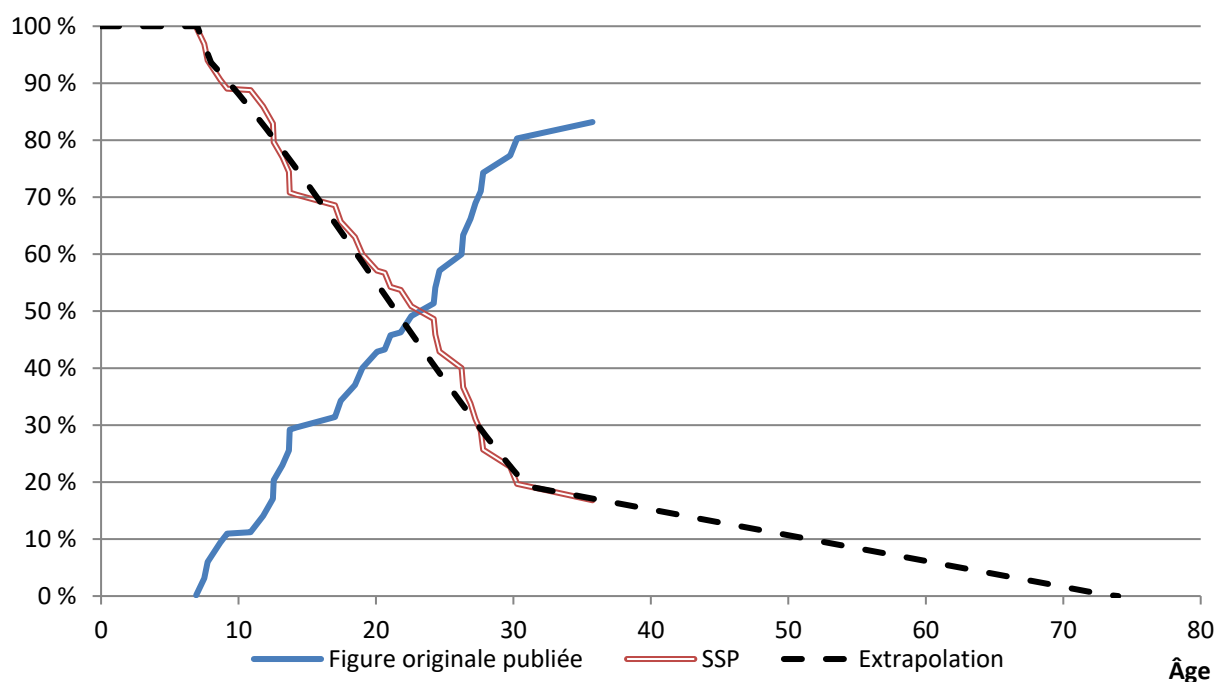
Tableau E 3 Coût annuel du suivi des patients atteints de leucinose

Description	Coût RSSS	Source RSSS
Tests métaboliques urinaires (DNPH - sulfitest)	177 \$	[MSSS, 2019b; MSSS AS-471, 2018; Kenneson <i>et al.</i> , 2018; Blackburn <i>et al.</i> , 2017]
Soins infirmiers à domicile	640 \$	[<i>Manuel de gestion financière</i> MSSS CA6170, 2016; Clarke <i>et al.</i> , 1976; MSSS AS-471, 2018]
Total	817 \$	

Complication neurocomportementale

Les patients atteints de la leucinose sont plus susceptibles d'avoir des troubles neurocomportementaux tels que le TDAH, des troubles de l'anxiété et de la dépression [Kenneson *et al.*, 2018; Schiff *et al.*, 2016; Muelly *et al.*, 2013; Strauss *et al.*, 2013; Strauss *et al.*, 2010]. Aucune différence statistiquement significative n'a été repérée entre les cas repérés par dépistage néonatal et ceux repérés cliniquement. La figure E 2 présente une courbe de survie sans progression (SSP), numérisée et extrapolée de manière conservatrice, à partir d'une représentation graphique contenue dans l'étude de Muelly et ses collaborateurs [2013], qui illustre l'incidence cumulative en fonction de l'âge.

Figure E 2 Incidence cumulative des complications neurocomportementales en fonction de l'âge



Cette courbe montre, par exemple, que pour les patients atteints de la leucinose l'incidence cumulée de la dépression, des troubles de l'anxiété et du TDAH atteint 50 % à l'âge de 23 ans. Sur la base de trois études [Kenneson *et al.*, 2018; Muelly *et al.*, 2013; Strauss *et al.*, 2010], il a été retenu que la complication neuropsychiatrique est une somme pondérée de trois sous-complications : 35 % TDAH, 27 % dépression et 38 % anxiété. Le traitement a été adapté pour trois catégories d'âge : enfants de 0 à 11 ans, adolescents de 12 ans à 17 ans et adultes pour les cas de 18 ans et plus.

Selon le rapport portant sur le TDAH réalisé par la Direction des services sociaux de l'INESSS [2017], une proportion de 30 % des personnes atteintes de TDAH reçoivent des services psychosociaux et 53 % d'entre elles ont reçu leur diagnostic dans le réseau de la santé. Ces valeurs ont été reprises pour estimer la proportion des patients suivis, la composition du suivi offert et la portion des coûts qui incomberaient au MSSS. Chez les 17 ans et moins, 64 % utilisent le réseau public pour leur traitement contre 41 % pour les jeunes avec TDAH chez les 18 à 25 ans. En d'autres termes, conformément à la perspective d'analyse du système public de santé et de services sociaux, il est estimé que 64 % des services psychosociaux reçus par les 17 ans et moins proviendraient du MSSS, tandis que cette proportion diminuerait à 41 % pour les 18 à 25 ans. La proportion de 41 % a été appliquée aux patients âgés de 18 ans et plus. Par ailleurs, ces proportions de couverture publique calculées pour les jeunes de 17 ans et moins et pour les plus de 18 ans ont été réutilisées pour les calculs concernant la dépression et l'anxiété, à défaut de meilleures données.

Les cas de leucinose qui sont également atteints d'un TDAH (enfants, adolescents et adultes) suivent une thérapie cognitivo-comportementale et prennent quotidiennement un médicament, soit le méthylphénidate, selon les dosages recommandés [Meszaros *et al.*, 2009; Pliszka, 2007]. Le sous-centre d'activités 6564 *Psychologie* regroupe les différentes interventions psychologiques réalisées dans les établissements du RSSS [Manuel de gestion financière MSSS SCA6564, 2017]. Pour l'année financière 2018-2019, le coût unitaire par intervention est de 163,03 \$ et chaque usager fait l'objet, en moyenne, de 6,06 interventions par année [MSSS AS-471, 2018].

Pour les patients atteints à la fois de la leucinose et de dépression, les lignes directrices suggèrent des services psychosociaux pendant huit semaines au minimum pour les enfants [Lewandowski *et al.*, 2013]. Pour les adolescents et les adultes, les lignes directrices suggèrent 12 semaines de services psychosociaux et 12 semaines de traitement avec un inhibiteur de recapture de la sérotonine [Güzel Özdemir *et al.*, 2015; Lewandowski *et al.*, 2013]. En prenant pour hypothèse qu'il y aurait une consultation par semaine, cela signifie 8 consultations pour les enfants et 12 consultations pour les adolescents et adultes.

Pour les cas de leucinose également associés à des troubles anxieux, les lignes directrices suggèrent, pour les enfants et les adolescents, un traitement de six à huit semaines avec un inhibiteur de recapture de la sérotonine et, pour les adultes, un traitement de 6 à 12 mois avec un inhibiteur de recapture de la sérotonine ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine-noradrénaline [Lewandowski *et al.*, 2013; Kapczinski *et al.*, 2003].

En tenant compte de la pondération du TDAH, de la dépression et des troubles anxieux, il a été évalué que la complication neurocomportementale coûte 555 \$ pour les enfants, dont 450 \$ assumés par le RSSS et 105 \$ par la RAMQ, 700 \$ pour les adolescents, dont 567 \$ assumés par le RSSS et 133 \$ par la RAMQ, et 508 \$ pour les adultes dont 363 \$ assumés par le RSSS et 145 \$ par la RAMQ. Pour le suivi annuel, le calcul des coûts repose sur l'hypothèse d'une consultation par année pendant les années subséquentes. Le coût du suivi, chez les enfants et les adolescents, a été estimé à 31 \$, et à 20 \$ chez les adultes. Les détails de ces coûts sont présentés aux tableaux E 4 et E 5.

Tableau E 4 Coût des complications neurocomportementales pour un enfant de 0 à 11 ans

Description	Poids	Coût total	Coût RSSS	Source RSSS*	Coût RAMQ	Source RAMQ†
TDAH	35 %	777 \$	639 \$	[Pliszka, 2007], coût unitaire SCA6564	138 \$	Manuel RAMQ, codes 09150 et 15135
Dépression	27 %	835 \$	835 \$	[Lewandowski <i>et al.</i> , 2013], coût unitaire SCA6564	- \$	

Description	Poids	Coût total	Coût RSSS	Source RSSS*	Coût RAMQ	Source RAMQ†
Anxiété	38 %	150 \$	- \$		150 \$	Manuel RAMQ, codes 09150 et 15135, traitement au Citalopram ³⁷ [Lewandowski et al., 2013; Kapczinski et al., 2003]
Total pondéré		555 \$	450 \$		105 \$	
Suivi		31 \$	31 \$	[INESSS, 2017], coût unitaire SCA6564, hypothèse		

Sigles : SCA : sous-centre d'activités; TDAH : trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité.

* : MSSS, 2019a; MSSS AS-471, 2018.

† : RAMQ, 2019.

Tableau E 5 Coût des complications neurocomportementales pour un adulte de 18 ans et plus

Description	Poids	Coût total	Coût RSSS	Source RSSS*	Coût RAMQ	Source RAMQ†
TDAH	35 %	531 \$	416 \$	[Meszaros et al., 2009], coût unitaire SCA6564	116 \$	Manuel RAMQ, codes 09150 et 15135, traitement au Méthylphénidate [Meszaros et al., 2009]
Dépression	27 %	938 \$	802 \$	[Lewandowski et al., 2013; Kapczinski et al., 2003], coût unitaire SCA6564	135 \$	Manuel RAMQ, codes 09150, traitement au citalopram [Kapczinski et al., 2003]
Anxiété	38 %	180 \$	- \$		180 \$	Manuel RAMQ, codes 09150 et 15135, traitement au Citalopram [Kapczinski et al., 2003]
Total pondéré		508 \$	363 \$		116 \$	
Suivi		20 \$	20 \$	[INESSS, 2017], coût unitaire SCA6564, hypothèse		

Sigles : SCA : sous-centre d'activités; TDAH : trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité.

* : MSSS, 2019a; MSSS AS-471, 2018.

† : RAMQ, 2019.

³⁷ Produit inscrit à la liste des produits remboursés par la RAMQ (Liste des médicaments), disponible à : https://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/liste_med/2020/liste_med_2020_02_05_fr.pdf.

Complication cognitive

Les enfants atteints de la leucinoïse sont à risque de développer une déficience intellectuelle. En se basant sur 5 études et 76 cas de leucinoïse recensés, une corrélation négative significative entre le quotient intellectuel des patients et l'âge au diagnostic peut être observée [Schiff *et al.*, 2016; Muelly *et al.*, 2013; Strauss *et al.*, 2013; Hoffmann *et al.*, 2004; Hilliges *et al.*, 1993; Kaplan *et al.*, 1991]. Le tableau E 6 illustre la répartition des cas de déficience intellectuelle entre un groupe soumis au dépistage néonatal et un groupe de patients repérés cliniquement. La répartition entre les niveaux de sévérité de la déficience intellectuelle a été calculée à partir des QI rapportés, de l'âge aux premiers symptômes et de la présence ou de l'absence de symptômes aux jours 10 et 13. La répartition entre les catégories de la déficience intellectuelle a été réalisée au jour 10 et au jour 13; la valeur médiane a été retenue comme valeur de base pour une catégorie de DI donnée.

Tableau E 6 Répartition des catégories de DI basée sur 76 cas repérés par dépistage néonatal ou cliniquement

Catégorie	Dépistage	Repérage clinique
Normaux	78,6 %	41,9 %
Léger	18,5 %	35,5 %
Modéré	2,9 %	17,6 %
Sévère	0 %	5,0 %

Les coûts associés à l'évaluation et à la confirmation du diagnostic de la déficience intellectuelle ont été estimés à 790 \$, dont 489 \$ sont assumés par le RSSS et 301 \$ par la RAMQ. Les coûts payés par la RAMQ ont été calculés à partir du tarif des consultations pédopsychiatriques (code d'acte 08936) et de l'hypothèse voulant que 75 % des patients atteints de déficience intellectuelle auraient recours à un diagnostic médical. Les coûts assumés par le RSSS sont calculés à partir des heures de prestation de services offertes rapportées dans les rapports statistiques annuels [MSSS AS-485, 2018] et les coûts unitaires rapportés dans les rapports financiers annuels du sous-centre d'activités 8001 [MSSS AS-471, 2018; MSSS SCA8001, 2009]. Les coûts subséquents sont divisés en deux catégories : hébergement et suivi.

Les rapports statistiques annuels des centres de réadaptation pour personnes présentant une déficience intellectuelle [MSSS AS-485, 2018] ont été examinés pour quantifier l'utilisation des ressources en santé offertes, notamment sur le plan des suivis offerts. Les services offerts aux personnes souffrant de déficience intellectuelle sont l'accueil, l'évaluation et l'orientation (AEO), identifiés par le sous-centre d'activités 8001 [MSSS SCA8001, 2009], et les services d'adaptation et de réadaptation à la personne atteinte d'une déficience intellectuelle, identifiés par le sous-centre d'activités 8051 [MSSS SCA8051, 2009]. Les heures de prestation de services (HPS) offertes par tranches d'âge sont présentées au tableau E 7. Le coût par HPS est évalué à 206 \$ pour l'AEO et à 75 \$ pour les services d'adaptation et de réadaptation [MSSS AS-471, 2018]. À l'apparition

des signes de retard cognitif, le service d'AEO serait consulté une première fois et ensuite tous les trois ans. Cette hypothèse a été retenue pour tenir compte de l'évolution du cas et de l'ajustement des services offerts aux personnes atteintes d'une déficience intellectuelle. Après l'âge de 21 ans, les heures de prestation ont été divisées par 3 pour tenir compte d'une diminution des services à l'âge adulte. Les services offerts diffèrent selon le niveau de gravité de la déficience intellectuelle.

Tableau E 7 Heures de prestation de services offertes aux personnes atteintes d'une DI par tranche d'âge

Tranche d'âge	SCA8001- Accueil, évaluation et orientation DITSA	SCA8051 – Services d'adaptation et réadaptation DI
0 à 4 ans	1,7	146,9
5 à 11 ans	2,9	93,6
12 à 17 ans	2,5	117,0
18 à 21 ans	2,1	113,3
22 à 44 ans	2,0	138,1
45 à 64 ans	2,4	104,3
65 à 74 ans	1,1	73,6
75 ans et plus	0,9	57,2

Sigles : SCA : sous-centre d'activités; DITSA : déficience intellectuelle et trouble du spectre de l'autisme.

Source : MSSS AS-485, 2018.

Les enfants atteints d'une déficience intellectuelle légère reçoivent des heures de prestation de services, et les familles bénéficient du soutien et de l'aide à domicile. Les personnes atteintes d'une déficience intellectuelle légère sont rarement hébergées et, conséquemment, aucun coût d'hébergement n'a été associé à cette complication. Ces personnes reçoivent également les heures de prestation de services décrites au tableau E 8, de l'aide à domicile avant 18 ans et du répit avant 18 ans, ce qui correspond à 21 jours par année dans des ressources intermédiaires ou des ressources de type familial spécialisées pour une clientèle atteinte de déficience intellectuelle. De plus, après 18 ans, les personnes atteintes d'une déficience intellectuelle modérée sont hébergées toute l'année. Quant aux personnes avec déficience intellectuelle sévère, celles-ci reçoivent également, comme les cas légers et modérés, les heures de prestation de services mentionnées plus haut, elles participent aux ateliers de travail adaptés et sont hébergées dans des résidences d'assistance continue (RAC). Avant 18 ans, l'hypothèse voulant que 50 % des personnes atteintes de déficience intellectuelle sévère soient hébergés a été retenue. Les experts consultés rapportent la présence de troubles graves du comportement, comme de l'agressivité, chez cette clientèle. Certaines personnes avec déficience intellectuelle sévère pourraient être violentes, et du personnel additionnel serait alors requis pour assurer la sécurité. Ces personnes ont été incluses dans le calcul des coûts associés à l'hébergement. L'hypothèse voulant qu'un employé soit responsable de la sécurité pour quatre résidents atteint d'une déficience intellectuelle sévère a été retenue pour modéliser le ratio de ressources disponibles par usager hébergé en RAC, ainsi que la taille de ces résidences. Les coûts associés à la déficience intellectuelle, selon la sévérité de l'atteinte, sont présentés au tableau E 8.

Tableau E 8 Coûts annuels associés à la complication cognitive, selon la sévérité de l'atteinte

Description	Coût total	Coût RSSS	Source RSSS*
Déficiência intellectuelle légère			
Évaluation ou réévaluation	Variable	Variable	SCA8001 AEO, susceptible de varier en fonction de l'âge, réévaluation tous les 3 ans
Heures de prestation de services	Variable	Variable	SCA8051 Serv. Réadapt. DI, susceptible de varier en fonction de l'âge, intensité de service moindre (+ 3) après 21 ans
Soutien aux familles des personnes présentant une DI	1 592 \$	1 592 \$	SCA7082 avant 21 ans seulement
Aide à domicile	4 754 \$	4 754 \$	SCA6531, hypothèse d'intensité de service moindre (+ 3) après 21 ans
Hébergement	0 \$	0 \$	Avis d'expert
Déficiência intellectuelle modérée			
Évaluation ou réévaluation	Variable	Variable	SCA8001 AEO, susceptible de varier en fonction de l'âge, hypothèse de réévaluation tous les 3 ans
Heures de prestation de services	Variable	Variable	SCA8051 Serv. Réadapt. DI, susceptible de varier en fonction de l'âge, intensité de service moindre (+ 3) après 21 ans
Aide à domicile	4 754 \$	4 754 \$	SCA6531 avant 21 ans
Atelier de travail	364 \$	364 \$	SCA7011 après 18 ans, 1 présence toutes les 3 semaines
Hébergement avant 18 ans	7 952 \$	7 952 \$	SCA5516 et SCA5526, répit de 21 jours par année avant 18 ans
Hébergement après 18 ans	138 213 \$	138 213 \$	SCA5516 et SCA5526
Déficiência intellectuelle sévère			
Évaluation ou réévaluation	Variable	Variable	SCA8001 AEO, susceptible de varier en fonction de l'âge, réévaluation tous les 3 ans
Heures de prestation de services	Variable	Variable	SCA8051 Serv. Réadapt. DI, susceptible de varier en fonction de l'âge, intensité de service moindre (+3) après 21 ans
Atelier de travail	1 091 \$	1 091 \$	SCA7011, 1 présence par semaine dès l'adolescence
Hébergement avant 18 ans	91 073 \$	91 073 \$	SCA7041, hypothèse que 50 % sont hébergés avant 18 ans et 1 employé responsable de la sécurité pour 4 usagers
Hébergement après 18 ans	182 146 \$	182 146 \$	SCA7041, hypothèse : 1 employé responsable de la sécurité pour 4 usagers

Sigles : DI : déficiência intellectuelle; SCA : sous-centre d'activités.

* MSSS AS-485, 2018; MSSS AS-471, 2018.

Analyse de la sensibilité

Les paramètres de l'analyse probabiliste de la sensibilité sont présentés au tableau E 9.

Tableau E 9 Paramètres pour analyse de sensibilité probabiliste

Paramètre	Valeur de base	Fonction de distribution*	Référence
Nombre de naissances	83 900	Normale	Institut de la statistique du Québec [†]
Taux de participation	97,6 %	Uniforme entre 97,6 % et 99 %	[Nshimyumukiza <i>et al.</i> , 2014; Cipriano <i>et al.</i> , 2007], avis d'expert
Prévalence à la naissance MSUD	1 cas sur 140 000	Normale entre 1 : 112 000 et 1 : 322 000	[AHS, 2019b; NSO, 2018; Moorthie <i>et al.</i> , 2014; Clarke <i>et al.</i> , 1976]
Temps opportun	14,1 %	Uniforme entre 9,4 % et 18,8 %	[Couce <i>et al.</i> , 2015; Hoffmann <i>et al.</i> , 2006; Hilliges <i>et al.</i> , 1993; Kaplan <i>et al.</i> , 1991; Snyderman, 1988]
Coût test de 1 ^{re} intention	1,86 \$	Gamma	[Chilcott <i>et al.</i> , 2013; Tiwana <i>et al.</i> , 2012; Cipriano <i>et al.</i> , 2007; Carroll et Downs, 2006]
Coût test de 2 ^e intention	59,94 \$	Gamma	code 50412 [MSSS, 2019b; MSSS AS-471, 2018]
Coût test de confirmation	92,13 \$	Gamma	code 50415 [MSSS, 2019b; MSSS AS-471, 2018]
Durée du traitement précoce lors de référence pour confirmation	7 jours	Uniforme entre 5 jours et 9 jours	Hypothèse
Consultation médecin généticien – démarches diagnostiques et thérapeutiques	4 visites	Uniforme entre 3 et 5 visites	Avis d'expert
Temps de consultation nutrition – démarches diagnostiques et thérapeutiques	5,25	Uniforme entre 4,5 et 6 heures	Avis d'expert
Temps infirmiers – démarches diagnostiques et thérapeutiques	3,5	Uniforme entre 1,5 et 5,5 heures	Avis d'expert
Nombre de membres de la famille à soumettre au dépistage	2 personnes	Uniforme entre 2 et 9 personnes	Avis d'expert
Durée moyenne de séjour, 1 ^{er} séjour hospitalier (complication hospitalière)	22,6	Normale (DMS : 5 à 46)	[Kaur <i>et al.</i> , 2020; Clow <i>et al.</i> , 1981; Clarke <i>et al.</i> , 1976]
Diminution de la durée du 1 ^{er} séjour hospitalier	- 40,1 %	Normale entre - 80,2 % et 0 %	[Couce <i>et al.</i> , 2015; Morton <i>et al.</i> , 2002], hypothèse

Paramètre	Valeur de base	Fonction de distribution*	Référence
Proportion passée dans une unité de soins spécialisée (néonatalogie)	66,7 %	Uniforme entre – 50 % et 75 %	Hypothèse
Durée hémodialyse	22,6 heures	Normale entre 4,7 et 40,4 heures	[Aygün <i>et al.</i> , 2019]
Fréquence annuelle d'admission, hospitalisations subséquentes (complication hospitalière)	1,8	Normale entre 0,3 à 12	[Morton <i>et al.</i> , 2002; Clow <i>et al.</i> , 1981], 1 fois par mois et 9 fois pendant une période de 3 ans (avis d'expert), peu fréquent [Clarke <i>et al.</i> , 1976]
Durée moyenne du séjour, hospitalisations subséquentes (complication hospitalière)	4,1	Normale (DMS : 2 à 8,7)	Données MED-ÉCHO de 2008 à 2017 [MSSS MED-ÉCHO, 2017]; [Kaur <i>et al.</i> , 2020; Clow <i>et al.</i> , 1981]
Diminution de la durée du 1 ^{er} séjour hospitalier	- 31,2 %	Normale entre - 62,5 % et 0 %	[Couce <i>et al.</i> , 2015], hypothèse
Proportion qui a recours aux consultations psychosociales (complication neuropsychiatrique)	30 %	Normale entre 15,9 % et 44,1 %	[Abi-Wardé <i>et al.</i> , 2017; INESSS, 2017]
Coût par intervention – SCA6564 psychologie (complication neuropsychiatrique)	163,03 \$	Gamma	[MSSS AS-471, 2018]
Dosage quotidien Citalopram (complication neuropsychiatrique)	30 mg	Uniforme entre 20 et 40 mg	Monographie de produit, [Gartlehner <i>et al.</i> , 2012; Labbate <i>et al.</i> , 2010; Schatzberg et Nemeroff, 2009]
Dosage quotidien méthylphénidate (complication neuropsychiatrique)	14,2 mg	Uniforme entre 6,1 et 22,3 mg	Monographie de produit, [Maayan <i>et al.</i> , 2009]
Âge médian à l'apparition (DI)	3,0 ans	Uniforme entre 2,0 et 10,0 ans	Hypothèse
Proportion de DI légère (repérage clinique)	35,4 %	Uniforme entre 32,9 % et 38,0 %	[Couce <i>et al.</i> , 2015; Muelly <i>et al.</i> , 2013; Hoffmann <i>et al.</i> , 2006; Hilliges <i>et al.</i> , 1993; Kaplan <i>et al.</i> , 1991; Snyderman, 1988]
Proportion de DI légère (dépistage MSMS)	18,5 %	Uniforme entre 15,0 % et 22,0 %	[Couce <i>et al.</i> , 2015; Muelly <i>et al.</i> , 2013; Hoffmann <i>et al.</i> , 2006; Hilliges <i>et al.</i> , 1993; Kaplan <i>et al.</i> , 1991; Snyderman, 1988]

Paramètre	Valeur de base	Fonction de distribution*	Référence
Proportion de DI modérée (repérage clinique)	17,6 %	Uniforme entre 15,2 % et 20,0 %	[Couce <i>et al.</i> , 2015; Muelly <i>et al.</i> , 2013; Hoffmann <i>et al.</i> , 2006; Hilliges <i>et al.</i> , 1993; Kaplan <i>et al.</i> , 1991; Snyderman, 1988]
Proportion de DI modérée (dépistage MSMS)	2,9 %	Uniforme entre 2,4 % et 3,3 %	[Couce <i>et al.</i> , 2015; Muelly <i>et al.</i> , 2013; Hoffmann <i>et al.</i> , 2006; Hilliges <i>et al.</i> , 1993; Kaplan <i>et al.</i> , 1991; Snyderman, 1988]
Proportion de DI sévère (repérage clinique)	5,0 %	Uniforme entre 4,3 % et 5,7 %	[Couce <i>et al.</i> , 2015; Muelly <i>et al.</i> , 2013; Hoffmann <i>et al.</i> , 2006; Hilliges <i>et al.</i> , 1993; Kaplan <i>et al.</i> , 1991; Snyderman, 1988]
Proportion de DI sévère (dépistage MSMS)	0 %	Uniforme entre 0 % et 1,3 %	[Couce <i>et al.</i> , 2015; Muelly <i>et al.</i> , 2013; Hoffmann <i>et al.</i> , 2006; Hilliges <i>et al.</i> , 1993; Kaplan <i>et al.</i> , 1991; Snyderman, 1988]
Fréquence du suivi AEO (DI)	3 ans	Uniforme entre 1 an et 5 ans	Hypothèse
Hébergement DI modérée avant 18 ans	21 jours	Uniforme entre 7 et 24 jours	Avis d'expert
Proportion DI sévère nécessitant personnel en sécurité	25 %	Uniforme entre 16 % et 33 %	Hypothèse
Coût du décès	53 661 \$	Gamma	[Tanuseputro <i>et al.</i> , 2015]
Coût du décès, 30 derniers jours	18 939 \$	Gamma	[Tanuseputro <i>et al.</i> , 2015]
Mortalité 1 ^{er} cycle (repérage clinique)	14,9 %	Normale entre 11,1 % et 18,6 %	[Quental <i>et al.</i> , 2010], hypothèse

* Fonctions de distribution déterminées à partir de Briggs *et al.*, 2006.

† Disponible à : <http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/population-demographie/bilan2018.pdf>.

Sigles : AEO : accueil, évaluation et orientation; DI : déficience intellectuelle; SCA : sous-centre d'activités; DMS : durée moyenne du séjour.

ANNEXE F

Analyse d'impact budgétaire

Tableau F 1 Intrants cliniques et économiques

Paramètre	Valeur de base	Fonction de distribution*	Référence
Démographie	83 900	Bêta-PERT (Min. : 82 000 Max. : 88 000)	Institut de la statistique du Québec [†]
Prévalence de la leucinoïse	1 cas sur 140 000 naissances	Bêta-PERT (± 25 %)	[Moorthie <i>et al.</i> , 2014]
Taux de participation			
Test de première intention	97,6 %	Fixe	[Nshimyumukiza <i>et al.</i> , 2014; Cipriano <i>et al.</i> , 2007] Avis d'experts
Taux de réplicat au test de première intention	5 %	Bêta-PERT (Min. : 3,75 % Max. : 6,25 %)	Avis d'experts
Test de deuxième intention	189 cas par an	Fixe	[Sinclair <i>et al.</i> , 2016; Moorthie <i>et al.</i> , 2014]
Test de confirmation	1,85 cas par an	Fixe	[Sinclair <i>et al.</i> , 2016; Moorthie <i>et al.</i> , 2014]
Coût			
Test de première intention	1,86 \$	Gamma	[Chilcott <i>et al.</i> , 2013; Tiwana <i>et al.</i> , 2012; Cipriano <i>et al.</i> , 2007; Carroll et Downs, 2006]
Test de deuxième intention	59,94 \$	Gamma	[MSSS, 2019b; MSSS AS-471, 2018]
Test de confirmation	92,13 \$	Gamma	[MSSS, 2019b; MSSS AS-471, 2018]
Traitement préventif	4 385,00 \$	Gamma	[PAQTMMH, 2017]
PAQTMMH, coût annuel par tranche d'âge			
Âge de 0 à 1 an	17 540,00 \$	Gamma	[PAQTMMH, 2017]
Âge de 1 à 4 ans	9 287,00 \$	Gamma	
Âge de 5 à 11 ans	10 913,00 \$	Gamma	
Âge de 12-17 ans	26 285,00 \$	Gamma	
Âge de 18 ans et plus	18 451,00 \$	Gamma	

Paramètre	Valeur de base	Fonction de distribution*	Référence
Consultation			
Généticien	604,00 \$	Gamma	[RAMQ, 2019] code 09127 (visite)
Infirmière	215,60 \$	Gamma	[MSSS AS-471, 2018]
Nutrition	273,58 \$	Gamma	[MSSS AS-471, 2018]

*Fonctions de distribution déterminées à partir de Briggs *et al.*, 2006.

†Disponible à : <http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/population-demographie/bilan2018.pdf>.

Sigle : PAQTMMH : Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires.

*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

