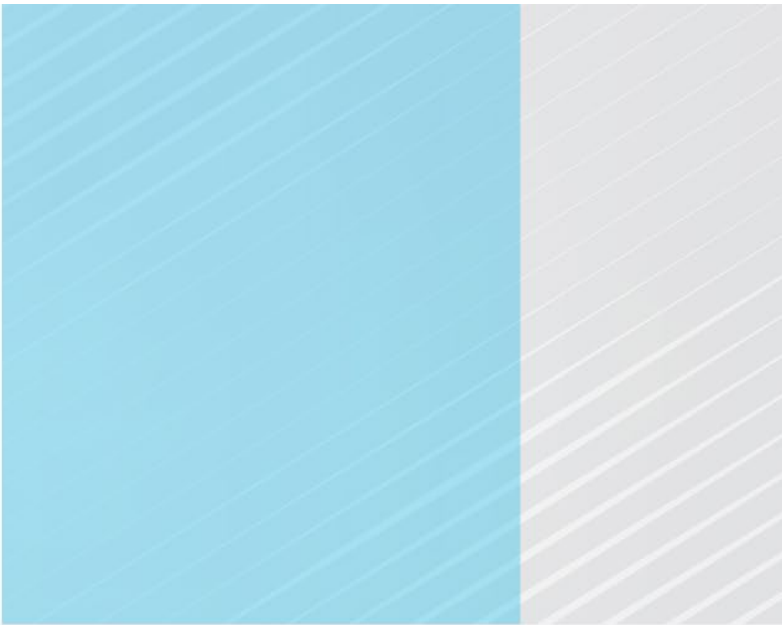


Évaluation de la pertinence du
dépistage néonatal sanguin par
spectrométrie de masse en tandem de
la citrullinémie de type II (CIT-II)

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

Direction des services de santé et de l'évaluation
des technologies



Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem de la citrullinémie de type II (CIT-II)

Rédigé par

Maryse St-Louis

Ingeborg Blancquaert

Julie Brunet

Nathalie Girard

Coordination scientifique

Mélanie Martin

Sous la direction de

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 sa réunion du 24 janvier 2019.

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

Membres de l'équipe de projet

Auteurs

Maryse St-Louis, Ph. D.
Ingeborg Blancquaert, Ph. D.
Julie Brunet, Ph. D.
Nathalie Girard, Ph. D.

Repérage d'information scientifique

Lysane St-Amour, M.B.S.I.
Flavie Jouandon, *tech. doc.*

Soutien administratif

Jacinthe Clusiau

Coordonnatrice scientifique

Mélanie Martin, Ph. D.

Directrice

Michèle de Guise, M.D., FRCPC

Équipe de l'édition

Patricia Labelle
Denis Santerre
Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique
Mark Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2019

Bibliothèque et Archives Canada, 2019

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-84956-8 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2019

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 citrullinémie de type II (CIT-II). Rapport rédigé par Maryse St-Louis, Ingeborg Blancquaert, Julie Brunet et Nathalie Girard. Québec, Qc : INESSS; 2019. 51 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, diététiste, CHU de Québec – Université Laval, CHUL

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

D^{re} Rachel Laframboise, médecin généticienne, CHU de Québec – Université Laval, CHUL

D^r John Mitchell, médecin endocrinologue-pédiatre, Hôpital de Montréal pour enfants, CUSM

M. Guillaume Sillon, conseiller en génétique, Hôpital de Montréal pour enfants, CUSM

Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques

Présidence

D^{re} Ewa Sidorowicz, médecine interne, directrice générale adjointe, Affaires médicales et directrice des services professionnels, Hôpital général de Montréal, CUSM

Vice-présidence

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

Membres

D^r Paul Brassard, professeur agrégé, Département de médecine, Université McGill, chercheur clinicien, Division d'épidémiologie clinique, CUSM

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

D^{re} Madeleine Durand, médecine interne, professeure adjointe 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, associée académique, 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

Autres contributions

L'institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la préparation de cet avis en fournissant soutien, information et conseils clés :

M^{me} Alicia Framarin, M. Sc., scientifique principale, Direction des services de santé et de l'évaluation des technologies

D^r Jean-François Boivin, Sc.D., médecin-conseil, Direction régionale de santé publique, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

D^{re} Yun Jen, M.D., M.Sc., FRCPC, médecin spécialiste en santé publique et médecine préventive, Institut national de santé publique du Québec

Déclaration de conflit 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.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations 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.....	III
SIGLES, ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS.....	V
GLOSSAIRE.....	VII
INTRODUCTION.....	1
1. MÉTHODOLOGIE.....	2
1.1. Questions d'évaluation.....	2
1.2. Modèle conceptuel d'un programme de dépistage néonatal.....	2
1.3. Recherche documentaire.....	2
1.4. Analyse des données scientifiques.....	5
1.5. Délibération et élaboration de la recommandation.....	6
1.6. Déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles.....	6
2. PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ.....	7
2.1. Étiologie.....	7
2.2. Épidémiologie.....	8
2.3. Présentation clinique.....	9
2.4. Moment de l'apparition des premiers symptômes.....	11
2.5. Pronostic.....	11
3. PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE NÉONATAL.....	13
3.1. Sensibilité et spécificité.....	13
3.2. Taux de référence et taux de détection.....	14
3.3. Valeur prédictive positive, faux positifs et découvertes fortuites.....	15
4. MODALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES.....	17
4.1. Modalités diagnostiques.....	17
4.2. Modalités de traitement et de suivi.....	18
5. EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL.....	20
6. INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL.....	21
7. STATUT DU DÉPISTAGE NÉONATAL DANS LES PAYS INDUSTRIALISÉS.....	23
DISCUSSION.....	24
DÉLIBÉRATION ET RECOMMANDATION.....	27
RÉFÉRENCES.....	29
ANNEXE A Stratégie de repérage de la littérature scientifique.....	34
ANNEXE B Processus de sélection de la littérature pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage de la CIT-II.....	49
ANNEXE C Moment opportun du test de dépistage néonatal.....	50
ANNEXE D Description des études primaires et des résultats du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la CIT-II.....	51

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Critères de sélection des études pour évaluer la performance du test, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal de la CIT-II.....	4
Tableau 2	Manifestations cliniques répertoriées chez les patients atteints des trois formes de la CIT-II.....	10
Tableau 3	Sensibilité et spécificité du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la CIT-II.....	14
Tableau 4	Taux de référence et de détection du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la CIT-II.....	14
Tableau 5	Valeur prédictive positive du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la CIT-II.....	15

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Modèle conceptuel du dépistage néonatal des EIM par la MS/MS	3
Figure 2	Cycle de l'urée.....	8

RÉSUMÉ

Le principal objectif du dépistage néonatal populationnel est de repérer les nouveau-nés atteints d'une erreur innée du métabolisme (EIM) au stade asymptomatique et de les prendre en charge rapidement pour améliorer leur pronostic.

À la suite de travaux antérieurs, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) prévoit transférer progressivement les EIM actuellement détectées à partir d'un échantillon urinaire sur la plateforme sanguine du dépistage néonatal, puis mettre fin à la plateforme urinaire de dépistage néonatal. Le MSSS se questionne toutefois sur la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) des sept EIM détectées sur la plateforme urinaire. L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a donc procédé à l'évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin de ces EIM. Les critères qui ont guidé cette évaluation sont notamment la performance du test, le moment opportun de l'obtention du résultat du dépistage, l'efficacité du dépistage néonatal ainsi que l'efficacité d'un traitement précoce. Le présent avis porte sur la pertinence du dépistage néonatal sanguin de la citrullinémie de type II (CIT-II) par MS/MS.

La CIT-II est un trouble du métabolisme du cycle de l'urée responsable de la détoxification de l'azote. La prévalence à la naissance est de 1 cas pour 100 000 en Asie à 1 cas pour 2 millions de naissances dans les populations occidentales. Cette maladie autosomique récessive est causée par des variants génétiques pathogènes dans le gène *SLC25A13*. Au Québec, cinq cas de CIT-II ont été repérés par dépistage néonatal urinaire entre 1973 et 2009, alors qu'un cas était inscrit au Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires selon le rapport annuel 2016-2017.

La maladie se présente sous trois formes selon l'âge à l'apparition des symptômes. La forme précoce (ou néonatale) est observée chez les enfants de moins de un an. Elle est généralement bénigne. La forme intermédiaire, récemment décrite, est caractérisée par des atteintes hépatiques et de la dyslipidémie. La forme adulte est la plus sévère et est caractérisée par des décompensations métaboliques. L'état actuel des connaissances ne permet pas de prédire quels sujets atteints de la forme néonatale développeront la forme intermédiaire ou la forme adulte au cours de leur vie. Cette incertitude soulève des enjeux éthiques, liés aux conséquences psychosociales et aux possibles surdiagnostic et surtraitement.

Le moment de l'apparition des symptômes rapporté dans les études basées sur des registres de patients et dans des séries de cas indique qu'environ 10 % des cas présentaient des symptômes pendant la période néonatale. Ainsi, le résultat du test de dépistage néonatal serait obtenu en temps opportun dans environ 90 % des cas.

Le pronostic est favorable pour la forme néonatale, alors que celui de la forme adulte est mauvais en l'absence de transplantation hépatique. Le pronostic de la forme

intermédiaire semble favorable, mais puisque cette forme a été nouvellement décrite, les données à son sujet demeurent limitées.

Les études retenues pour évaluer la performance du test de dépistage de la CIT-II ont été menées auprès d'environ 46 700 à 592 700 nouveau-nés. La citrulline est le principal marqueur du dépistage néonatal. Ce marqueur est toutefois aussi associé à la détection de la citrullinémie de type I (CIT-I) et de l'acidémie argininosuccinique (ASA). La sensibilité du test de dépistage a varié de 25 à 100 % alors que la spécificité a été estimée entre 99,985 % et 100 %. La valeur prédictive positive s'est échelonnée de 16,7 % à 100 %. Une imprécision importante entourant les estimations de sensibilité et de valeur prédictive positive a été observée.

Des concentrations élevées de citrulline, de plusieurs acides aminés et du galactose font partie des résultats qui orientent vers un diagnostic de CIT-II. Un diagnostic différentiel est nécessaire pour discriminer la CIT-II d'autres EIM. Le diagnostic de la CIT-II est généralement confirmé par analyse génétique.

Le traitement varie selon la forme de l'atteinte. Une diète riche en protéines et en lipides est recommandée dans tous les cas. Des lignes directrices ont été élaborées pour la prise en charge des maladies du cycle de l'urée, autant pour le traitement des crises d'hyperammoniémie que pour le traitement et le suivi à long terme. Toutefois, le traitement diététique préconisé pour les maladies du cycle de l'urée est à proscrire dans les cas de CIT-II, car les hydrates de carbone vont exacerber l'hyperammoniémie. Un suivi périodique des différents marqueurs biochimiques, des mesures anthropométriques et des niveaux de lipides sériques permet d'ajuster le plan thérapeutique lorsque nécessaire. La transplantation hépatique demeure un traitement préconisé pour la forme adulte.

Aucune étude repérée n'a évalué les issues cliniques, ni les risques physiques ou psychosociaux des patients repérés par le dépistage néonatal comparativement aux patients repérés cliniquement.

Il ne semble pas y avoir de consensus dans le monde à propos de la pertinence d'offrir le dépistage néonatal de la CIT-II. Certains pays européens, tels l'Espagne et l'Islande, offrent ce dépistage néonatal, alors que l'Allemagne, le Royaume-Unis et la France ne l'offrent pas.

SUMMARY

Relevance of tandem mass spectrometry-based newborn blood spot screening for citrullinemia type II (CIT-II)

The primary objective of population-based neonatal screening is to identify newborns with an inborn error of metabolism (IEM) at the asymptomatic stage and promptly initiate management in order to improve their prognosis.

Following previous work, the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) plans to gradually transfer the screening of IEMs currently screened for on a urine sample to screening on dried blood spots, and will subsequently discontinue urine-based neonatal screening. However, the MSSS questions the relevance of tandem mass spectrometry (MS/MS)-based newborn blood spot screening for the seven IEMs for which urine-based screening is currently used. The Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) therefore assessed the relevance of newborn blood spot screening for these IEMs. The criteria that guided this assessment included test performance, the timeliness of newborn screening results, the effectiveness of neonatal screening, and the effectiveness of early treatment. This report examines the relevance of MS/MS-based newborn blood spot screening for citrullinemia type II (CIT-II).

CIT-II is a disorder of the urea cycle, which is responsible for nitrogen detoxification. The birth prevalence ranges from 1 case per 100,000 in Asia to 1 case per 2 million births in Western populations. This autosomal recessive disease is caused by pathogenic genetic variants in the *SLC25A13* gene. In Québec, five cases of CIT-II were detected by neonatal urinary screening between 1973 and 2009, and one patient was enrolled in the Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires, according to its 2016-2017 annual report.

The three clinical forms of the disease are characterized by different ages at onset of symptoms. The early-onset (or neonatal) form is observed in children under one year of age. It is generally benign. The main manifestations of the recently described intermediate form are liver disease and dyslipidemia. The adult-onset form is the most severe one and is characterized by metabolic decompensations. With the current state of knowledge, one cannot predict which individuals with the neonatal form will develop the intermediate or adult-onset form during their lifetime. This uncertainty raises ethical issues and may lead to psychosocial consequences and possible overdiagnosis and overtreatment.

According to the patient registry studies and case series that provide information on age at onset of symptoms, approximately 10% of cases had symptoms during the neonatal period. Thus, the result of the neonatal screening test appears to be obtained in a timely manner for about 90% of cases.

The prognosis for patients with the neonatal form is favourable, while that for the adult-onset form is poor in the absence of liver transplantation. The prognosis for the intermediate form appears to be favourable, but since this form was only recently described, data are limited.

The studies retrieved in order to evaluate the performance of the CIT-II screening test involved approximately 46,700 to 592,700 newborns. Citrulline is the main marker for MS/MS-based neonatal screening. However, this marker is also associated with the detection of citrullinemia type I (CIT-I) and argininosuccinic acidemia (ASA). The screening test's sensitivity ranged from 25% to 100%, and its specificity was estimated between 99.985% and 100%. The positive predictive value ranged from 16.7% to 100%. There was significant imprecision around the sensitivity and positive predictive value estimates.

High concentrations of citrulline, several amino acids and galactose are among the results that point to a diagnosis of CIT-II. A differential diagnosis is required to discriminate between CIT-II and other IEMs. The diagnosis of CIT-II is generally confirmed by genetic analysis.

Treatment varies according to the form of the disease. A diet rich in protein and lipids is recommended in all cases. Guidelines have been developed for the management of urea cycle disorders, both for the acute treatment of hyperammonemia and for long-term treatment and follow-up. However, the recommended diet for urea cycle disorders should be avoided in CIT-II, since carbohydrates exacerbate the hyperammonemia. Periodic monitoring of the different biochemical markers, the anthropometric measurements and the serum lipid levels enables adjustment of the treatment plan, when necessary. Liver transplantation remains a recommended treatment for the adult-onset form.

None of the retrieved studies evaluated the clinical outcomes or the physical or psychosocial risks for patients identified by neonatal screening compared to patients identified following clinical manifestations.

Internationally, there appears to be no consensus regarding the relevance of offering neonatal screening for CIT-II. Some European countries, such as Spain and Iceland, have included this condition in their newborn screening programs, while Germany, the United Kingdom and France have not.

SIGLES, ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS

AAP	Acides aminés plasmatiques
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
ADN	Acide désoxyribonucléique
AETMIS	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
AOU	Acides organiques urinaires
ASA	Acidémie argininosuccinique
Asympt.	Asymptomatique
Cit	Citrulline
CIT-I	Citrullinémie de type I (citrullinémie classique, déficit en argininosuccinate synthétase, citrullinurie)
CIT-II	Citrullinémie de type II (déficit en citrine)
CTLN2	Citrullinémie de type II tardive
DN	Dépistage néonatal
EIM	Erreur innée du métabolisme
ETMIS	Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
FN	Faux négatif
FP	Faux positif
FTTDCD	<i>Failure To Thrive and Dyslipidemia Caused by Citrin Deficiency</i> (Retard staturo-pondéral et dyslipidémie causés par un déficit en citrine)
GA1	Acidémie glutarique de type I
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i> (lipoprotéine de haute densité)
HF	Histoire familiale
IC95 %	Intervalle de confiance à 95 %
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i> (lipoprotéine de faible densité)
MS/MS	Spectrométrie de masse en tandem
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
n	Nombre
NADH	Forme réduite de nicotinamide adénine dinucléotide (NAD)
n.d.	Non déterminé
NICCD	<i>Neonatal Intrahepatic Cholestasis Caused by Citrin Deficiency</i> (cholestase intrahépatique néonatale causée par un déficit en citrine)
n.r.	Non rapporté
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>

PAQTMMH	Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires
PQDNSU	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire
RS	Revue systématique
<i>SLC25A13</i>	<i>Solute Carrier Family 25 Member 13</i> , gène codant pour la citrine
Sympt.	Symptomatique
UCDC	<i>Urea Cycle Disorders Consortium</i>
VN	Vrai négatif
VP	Vrai positif
VPP	Valeur prédictive positive
VS	Valeur seuil

GLOSSAIRE

Autosome

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

Cycle de l'urée (ou cycle de Krebs-Henseleit)

Voie métabolique qui convertit l'ammoniaque générée par la dégradation des protéines consommées en urée. Elle est constituée de six étapes enzymatiques consécutives et elle implique l'action de deux transporteurs. Ces réactions enzymatiques se produisent dans la mitochondrie et le cytosol des hépatocytes périportaux.

Effet fondateur

Terme utilisé en génétique des populations; effet qui se produit lorsqu'une nouvelle population est créée à partir d'un nombre relativement restreint d'individus venant d'une population mère résultant en une population plus homogène génétiquement [CORAMH, 2018].

Génotype

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

Hétérozygote

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

Immunobuvardage de type Western

Méthode de biochimie qui permet la détection de protéines spécifiques dans un échantillon biologique. Les protéines d'un mélange complexe sont séparées par électrophorèse, transférées sur une membrane et ensuite identifiées à l'aide d'anticorps dirigés contre ces protéines.

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 parents.

Phénotype

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

Porteur

Personne qui est hétérozygote pour un variant génétique pathogène associé à une maladie généralement transmise selon 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 descendance.

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. 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 dépistage.

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 dépistage.

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 ».

INTRODUCTION

Les erreurs innées du métabolisme (EIM) sont des maladies métaboliques héréditaires rarement observées chez les nouveau-nés (prévalence de 1 pour 10 000 à 1 pour 1 000 000) [Millington, 2002], mais leur prévalence collective est élevée (1 pour 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. La présence de ces variants génétiques peut causer un arrêt ou un ralentissement de la voie métabolique et l'accumulation du substrat ou de ses métabolites toxiques ou encore une carence du produit du métabolisme. Ces conséquences peuvent être critiques pour les fonctions de divers organes et pour la survie de l'individu. Le moment de l'apparition des symptômes et la sévérité des manifestations cliniques diffèrent selon les EIM [Saudubray *et al.*, 2016]. Plusieurs EIM peuvent être prises en charge par l'ajustement de la diète, la prise de médicaments ou de suppléments en produits du métabolisme déficitaires ainsi que par la prévention d'un stress métabolique tel que le jeûne [Saudubray *et al.*, 2016; Mak *et al.*, 2013].

Le principal objectif du dépistage des EIM est de repérer des nouveau-nés atteints d'une EIM au stade asymptomatique et de les prendre en charge rapidement pour améliorer leur pronostic [Therrell *et al.*, 2015]. 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 [Mak *et al.*, 2013]. La MS/MS mesure la masse de ces métabolites et celle 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. Dans le cadre du dépistage néonatal des EIM, le protocole le plus fréquemment utilisé est l'analyse commune du profil des acides aminés et des acylcarnitines [AETMIS, 2007].

Le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire (PQDNSU) inclut huit EIM détectées par MS/MS à partir d'un échantillon sanguin¹ et sept EIM détectées par chromatographie sur couche mince à partir d'un échantillon urinaire [MSSS, 2018; Auray-Blais *et al.*, 2007]. À la suite de travaux antérieurs, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) prévoit transférer progressivement les EIM actuellement détectées à partir d'un échantillon urinaire sur la plateforme sanguine du dépistage néonatal, puis mettre fin à la plateforme urinaire de dépistage néonatal. Le MSSS se questionne toutefois sur la pertinence du dépistage néonatal sanguin par MS/MS des sept EIM détectées sur la plateforme urinaire. L'INESSS a donc procédé à l'évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin de ces EIM. Les critères qui guident cette décision sont notamment la performance du test, le moment opportun de l'obtention du résultat de dépistage, l'efficacité du dépistage néonatal ainsi que l'efficacité d'un traitement précoce. Le présent avis porte sur la pertinence du dépistage néonatal sanguin de la citrullinémie de type II (CIT-II) par MS/MS.

¹ Deux EIM précédemment détectées sur la plateforme urinaire ont été transférées sur la plateforme sanguine (acidémie argininosuccinique [ASA] et acidémie glutarique de type I [GA1]).

1. MÉTHODOLOGIE

1.1. Questions d'évaluation

Question principale

Est-ce que le dépistage néonatal sanguin de la CIT-II par MS/MS est pertinent?

Questions spécifiques

1. Quelle est la problématique de santé entourant la CIT-II, notamment au Québec?
2. Est-ce possible de repérer précocement les patients atteints de la CIT-II et d'intervenir plus efficacement qu'en l'absence de dépistage, et de façon sécuritaire?
 - a. Est-ce que le test de dépistage de la CIT-II est performant?
 - b. Est-ce que le dépistage de la CIT-II est efficace?
 - c. Est-ce que le dépistage de la CIT-II est sécuritaire et n'entraîne que peu d'effets indésirables?
3. Est-ce qu'on dispose des outils cliniques au Québec pour maximiser les bénéfices et de minimiser les risques associés au dépistage de la CIT-II?

1.2. Modèle conceptuel d'un programme de dépistage néonatal

La figure 1 présente les activités généralement effectuées dans le cadre d'un programme de dépistage néonatal des EIM par MS/MS à partir d'échantillons sanguins (adaptée de [MSSS, 2016]).

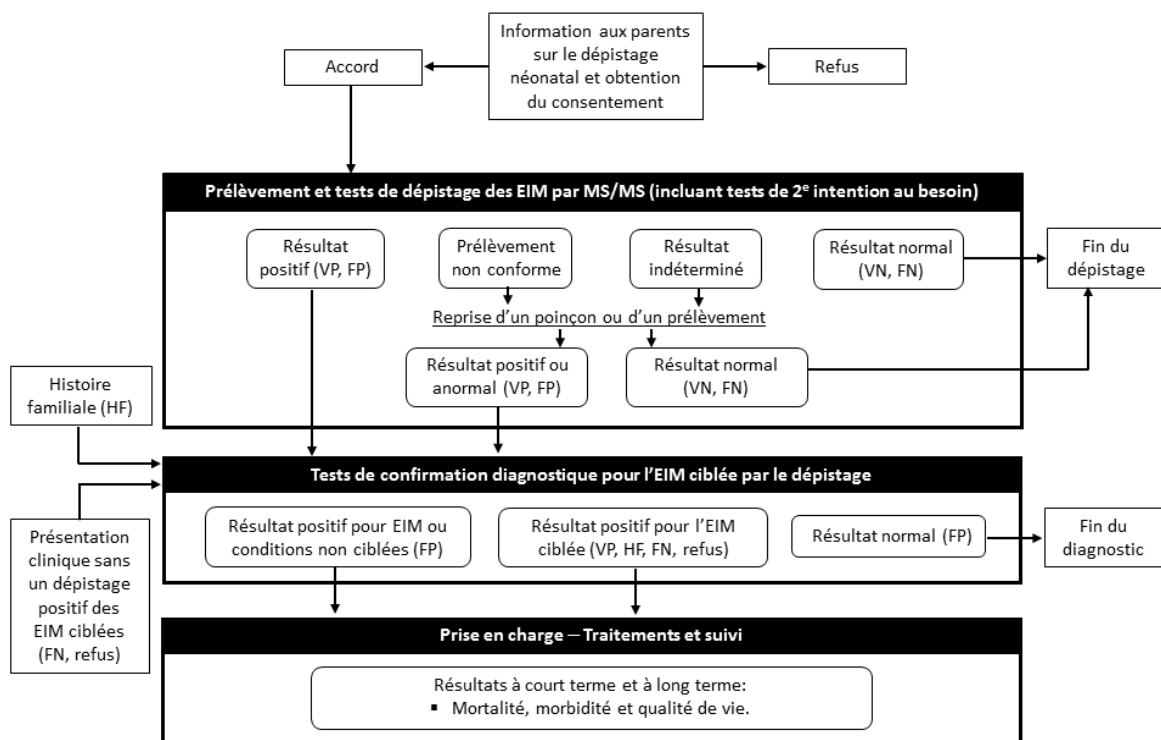
1.3. Recherche documentaire

Type de revue de la littérature

Une revue sommaire du livre intitulé *Inborn Metabolic Diseases – Diagnosis and Treatment* de Saudubray et ses collaborateurs [2016], des revues systématiques, des revues narratives traitant de la CIT-II et des publications québécoises ont servi pour répondre à la question 1 qui porte sur la problématique de santé.

Une recherche exhaustive de la littérature scientifique et grise a été effectuée pour répondre à la question 2 qui porte sur la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal de la CIT-II. De plus, une revue sommaire des enjeux éthiques du dépistage néonatal des EIM a été réalisée pour compléter ce dossier.

Figure 1 Modèle conceptuel du dépistage néonatal des EIM par la MS/MS



Ce modèle conceptuel est une adaptation des activités du PQDNSU publiées dans le cadre de référence du MSSS (2016) [MSSS, 2016].

Abréviations : EIM : erreur innée du métabolisme; FN : faux négatif; FP : faux positif; HF : histoire familiale; VN : vrai négatif; VP : vrai positif.

Stratégie de repérage de la littérature scientifique

Une première recherche de littérature scientifique a été effectuée dans les bases de données *MEDLINE*, *Embase* et *EBM Reviews* (période : 2000 à avril 2017; français ou anglais) pour repérer les publications concernant la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal des EIM visées par la requête du MSSS. La stratégie de recherche de la littérature scientifique est détaillée à l'annexe A. Les bibliographies des publications retenues ont été consultées pour trouver d'autres publications pertinentes.

Une seconde recherche de littérature scientifique a été effectuée dans les bases de données *MEDLINE*, *Embase*, *PsycINFO*, *CINAHL Complete*, *Social Sciences Abstracts* et *EBM Reviews* (période : 2013 à août 2017; français ou anglais) pour identifier les enjeux éthiques du dépistage néonatal des EIM. Cette recherche correspond à une mise à jour de la revue exhaustive de Taylor-Phillips et ses collaborateurs [2014] concernant les enjeux éthiques et légaux de l'expansion du dépistage néonatal. La seconde stratégie de recherche de la littérature scientifique est détaillée à l'annexe A.

Une dernière mise à jour de ces stratégies de recherche a été effectuée au mois de janvier 2019.

Stratégie de repérage de la littérature grise

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 consultés. Une liste des sites consultés est présentée à l'annexe A.

Critères de sélection de la littérature

Pour décrire la problématique de santé, les aspects suivants ont été abordés : l'épidémiologie, l'histoire naturelle, les modalités diagnostiques, de suivi et de traitement et le pronostic. Les publications priorisées ont été les revues systématiques, les rapports d'ETMIS, le livre de référence de Saudubray et ses collaborateurs [2016] et les données publiées propres au Québec.

Une sélection des publications sur la performance, l'efficacité et l'innocuité a été réalisée pour repérer les rapports d'ETMIS, les revues systématiques, les rapports d'activités et d'évaluation de programmes de dépistage néonatal, les études primaires liées au dépistage néonatal de la CIT-II ainsi que les guides de pratique, les lignes directrices et les algorithmes servant à harmoniser le dépistage et la prise en charge des patients atteints de CIT-II. Les rapports d'ETMIS et les revues systématiques ont été priorisés, ainsi que les études primaires publiées après la période couverte par ces rapports et revues. Les critères de sélection sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 Critères de sélection des études pour évaluer la performance du test, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal de la CIT-II

Paramètres	Performance test	Efficacité dépistage	Innocuité dépistage
Population	Nouveau-nés âgés de < 28 jours lors du prélèvement sanguin		
Intervention	Test de dépistage néonatal pour la CIT-II par la MS/MS avec sang séché	Démarches de dépistage, de confirmation diagnostique, de suivi et de traitement pour la CIT-II	
Comparateur	Tests de confirmation diagnostique pour la CIT-II	Démarches de confirmation diagnostique, de suivi et de traitement en l'absence d'un dépistage positif pour la CIT-II	
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> Indicateurs de performance Moment opportun du test de dépistage 	<ul style="list-style-type: none"> Mortalité Morbidité Qualité de vie 	<ul style="list-style-type: none"> Risques physiques Risques psychosociaux Démarches diagnostiques et de prise en charge entreprises pour les cas de faux positifs
Moment	Tests de dépistage et de confirmation diagnostique avec ou sans suivi de durée variable		
Contexte	Dépistage néonatal pour la CIT-II via un programme, un projet pilote ou un projet de recherche		

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

Une professionnelle scientifique a sélectionné les publications et extrait les données scientifiques en lien avec la problématique de santé, la performance, l'efficacité et

l'innocuité. La sélection et l'extraction ont été validées par une deuxième professionnelle scientifique. Enfin, une professionnelle scientifique a effectué la sélection des publications et l'extraction des données portant sur les enjeux éthiques du dépistage des EIM.

1.4. Analyse des données scientifiques

Le processus de sélection de la littérature pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité de la CIT-II est présenté à l'annexe B. Les données scientifiques portant sur la CIT-II en Asie sont beaucoup plus abondantes que les données touchant les autres populations. De nouvelles recherches de la littérature scientifique ont été faites, couvrant les années 1980 à 2000, afin d'élargir le nombre de cas cliniques recensés.

Calcul des indicateurs de performance

L'ensemble des indicateurs rapportés ont été calculés par l'INESSS (présentés en italique dans les tableaux) à partir de l'information disponible dans les études primaires. Le calcul est basé sur l'hypothèse que le processus diagnostique a été complété pour l'ensemble des sujets ayant eu un résultat anormal au dépistage. Les intervalles de confiance à 95 % (IC95%) ont été calculés selon la méthode de Wilson.

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 et du Comité ministériel du PQDNSU et à l'occasion de consultations individuelles. Les experts ont été questionnés sur les enjeux techniques, cliniques, éthiques et organisationnels et sur les outils cliniques disponibles au Québec pour le dépistage et la prise en charge des enfants atteints de l'EIM ciblée. Une entrevue a été effectuée auprès du Regroupement québécois des maladies orphelines du Québec (présidente et directrice générale et agent d'information; octobre 2018).

Validation scientifique

La validation scientifique et l'assurance qualité de l'avis ont été effectuées par des lecteurs internes et des membres de comités consultatifs auprès de l'INESSS.

Le comité consultatif est composé d'un médecin généticien, d'un endocrinologue-pédiatre, d'un biochimiste clinique, d'un médecin biochimiste, d'un conseiller en génétique, d'une diététiste et d'une infirmière détenant une expertise en dépistage néonatal. Ce comité a contribué à la validation des données scientifiques, à la collecte de données contextuelles et expérientielles ainsi qu'à la formulation de la recommandation.

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

1.5. Délibération et élaboration de la recommandation

Le processus qui a mené à l'élaboration de la recommandation à partir des preuves scientifiques et des contextuelles et expérientielles a comporté plusieurs étapes de consultation et de délibération. Les membres du groupe de travail ont rédigé des résumés basés sur les preuves scientifiques recueillies pour chaque dimension de l'évaluation et ils les ont validés avec les membres du comité consultatif. Chacun des membres a eu l'occasion de commenter l'interprétation des données. Les données contextuelles et expérientielles recueillies ont été triangulées avec les données scientifiques.

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 via la plateforme sanguine du PQDNSU. Avant de porter un jugement sur les bénéfices et les risques, les dimensions suivantes ont été systématiquement discutées : la fréquence et l'histoire naturelle de la maladie, le moment opportun du dépistage, l'efficacité du traitement précoce et du dépistage néonatal ainsi que la performance du dépistage par MS/MS (sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive). Les enjeux éthiques sont également été abordés ainsi que l'impact sur le plan organisationnel.

Des constats et des propositions de recommandation ont été discutés avec les membres du comité consultatif et du Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques. Les membres ont ensuite été invités à se prononcer à tour de rôle à l'occasion d'un tour de table. La formulation finale de la recommandation a été peaufinée à partir des échanges avec les membres du comité consultatif (novembre 2018) et du Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques (janvier 2019).

1.6. 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 dossier 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.

2. PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ

Plusieurs sources d'information ont été consultées pour documenter la problématique de santé de la citrullinémie de type II² (CIT-II), dont le livre *Inborn Metabolic Diseases* de Saudubray et ses collaborateurs [2016], les sites Web d'Orphanet [2018] et de l'OMIM [2017, 2016], un rapport de l'American College of Medical Genetics and Genomics [2006], une revue de Saheki et Song [2017] tirée de *GeneReviews*, des études primaires et des séries de cas [Bylstra *et al.*, 2019; Dimmock *et al.*, 2009] ainsi que des données spécifiques au Québec [INESSS, 2013; AETMIS, 2009; Auray-Blais *et al.*, 2007].

2.1. Étiologie

La CIT-II est un trouble du métabolisme de l'urée³. Elle est causée par une réduction du fonctionnement de la citrine, un transporteur mitochondrial responsable des échanges d'aspartate et de glutamate entre la mitochondrie et le cytosol dans les hépatocytes. La citrine joue également un rôle de transport du NADH⁴ malate-aspartate (figure 2), et le déficit en citrine provoque l'absence ou la réduction de l'aspartate nécessaire à la conversion de la citrulline en argininosuccinate, ce qui résulte en une accumulation de citrulline [Saheki et Song, 2017; Häberle et Rubio, 2016]. Les diverses voies métaboliques étant interreliées, le fonctionnement déficitaire de la citrine a un effet à la fois sur le cycle de l'urée et sur le métabolisme des glucides et des lipides.

La CIT-II est transmise selon un mode autosomique récessif. Les bases de données ClinVar et LOVD3 ont colligé plus de 100 variants pour le gène *SLC25A13* (7q21.3) qui code pour la citrine [LOVD3, 2018; NCBI, 2018; Saheki et Song, 2017]. Environ 25 de ces variants ont été jugés pathogéniques ou probablement pathogéniques et une quarantaine seraient de signification inconnue [NCBI, 2018]. Quelques variants prédominent dans certaines populations, notamment c.1177+1G>A et c.851-854del au Japon où ils comptent pour environ 70 % des cas, alors que d'autres semblent plus largement répandus [Numakura *et al.*, 2019; Saheki et Song, 2017; Häberle et Rubio, 2016]. Il n'existerait pas de corrélation apparente entre le génotype et la sévérité de l'atteinte [Saheki et Song, 2017].

Au Québec, l'analyse génétique de quatre patients a démontré la présence de deux variants : c.127C>T (5 allèles) et c.1063C>T (3 allèles) [Dimmock *et al.*, 2009]. Deux patients atteints de CIT-II issus d'une famille élargie se portaient bien en 2008 au moment de la publication alors qu'un troisième était décédé d'une encéphalopathie

² Plusieurs termes sont employés pour désigner la maladie, soit le déficit en citrine, NICCD (forme néonatale ou précoce), FTTDCD (forme intermédiaire) ou CTLN2 (forme adulte ou tardive). Dans le cadre de cet avis, lorsque le terme CIT-II est employé, il inclut toutes les formes de la maladie sans distinction.

³ Références multiples : OMIM n° 605814 (forme néonatale ou précoce), n° 603471 (forme adulte ou tardive), *603859 (gène *SLC25A13*); ORPHA : 247598, 247582, 247585, [Orphanet, 2018; OMIM, 2017; Häberle et Rubio, 2016; OMIM, 2016].

⁴ NADH : forme réduite de nicotinamide adénine dinucléotide (NAD).

hyperammonémique liée à la CIT-II. La mutation c.1763G>A a été identifiée sous forme homozygote pour ces trois patients [Fiermonte *et al.*, 2008].

Figure 2 Cycle de l'urée

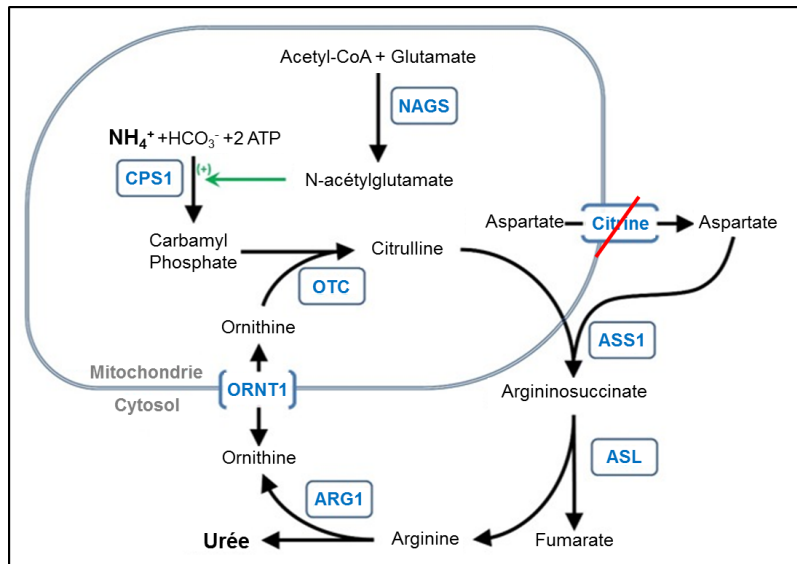


Figure adaptée de *GeneReviews* [Ah Mew *et al.*, 2017]. La citrine est indiquée par un trait oblique rouge.

Source : <http://www.genereviews.org>; © 1993-1998 University of Washington

2.2. Épidémiologie

La CIT-II serait la maladie la plus commune des troubles du cycle de l'urée [Radha Rama Devi et Naushad, 2018], mais elle semble associée de façon prédominante aux populations asiatiques [Dimmock *et al.*, 2009]. La proportion de porteurs serait de 1 pour 41 individus à Singapour et de 1 pour 112 individus en Corée [Bylstra *et al.*, 2019; Saheki et Song, 2017].

La CIT-II se présente sous trois formes cliniques. La prévalence de la forme néonatale, soit la cholestase intrahépatique néonatale causée par un déficit en citrine (NICCD), suggère une pénétrance complète du phénotype. La prévalence de la forme adulte, soit la citrullinémie de type II tardive (CTLN2), est estimée de 1 pour 100 000 à 1 pour 230 000 individus au Japon [Saheki et Song, 2017; Häberle et Rubio, 2016].

La pénétrance de la CTLN2 serait partielle, et elle serait moindre chez les femmes que chez les hommes (ratio 1 : 2,4) [Saheki et Song, 2017]. La forme intermédiaire (FTTDCD) a récemment été décrite [Häberle et Rubio, 2016; Song *et al.*, 2011].

Peu de cas ont été décrits dans les populations européennes et nord-américaines. La prévalence à la naissance de la CIT-II, toutes formes confondues, y est estimée à moins de 1 cas pour 2 000 000 naissances [Häberle et Rubio, 2016].

Au Québec, deux cas de CIT-II ont été repérés par dépistage néonatal urinaire entre 1973 et 2006 d'après un rapport du PQDNSU [Auray-Blais *et al.*, 2007]. Selon Dimmock et ses collaborateurs, entre 2007 et 2009, trois patients additionnels ont été repérés par le dépistage néonatal, en plus de la mère d'un des trois enfants à la suite d'une étude

familiale. Les auteurs ont mentionné que tous les cas étaient originaires de la région du Bas-Saint-Laurent et un effet fondateur a été suggéré [Dimmock *et al.*, 2009]. Un patient de moins de 18 ans atteint de la CIT-II était inscrit au Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH) selon le rapport annuel 2016-2017 [PAQTMMH, 2017]. D'après les experts du comité consultatif, un plus grand nombre de patients seraient atteints du CIT-II au Québec, mais quelques-uns auraient été perdus de vue.

2.3. Présentation clinique

Formes de la CIT-II

Les trois formes cliniques de la CIT-II se distinguent par le moment de l'apparition des premiers symptômes et par les manifestations cliniques [Saheki et Song, 2017; Häberle et Rubio, 2016]. Les symptômes associés à ces trois formes sont présentés au tableau 2.

La forme néonatale ou précoce (NICCD)⁵ affecte les jeunes enfants de moins de un an et se présente sous la forme d'une cholestase intrahépatique transitoire et de diverses dysfonctions hépatiques [Saheki et Song, 2017; Häberle et Rubio, 2016].

L'hyperammoniémie, généralement associée aux maladies du cycle de l'urée, n'est pas associée à cette forme. La maladie n'a généralement pas de conséquences graves sur la santé, et les symptômes s'estompent rapidement à la suite d'un traitement approprié. Toutefois, certains patients peuvent développer une maladie chronique, une insuffisance hépatique progressive ou une cirrhose du foie nécessitant une transplantation hépatique [Saheki et Song, 2017; Häberle et Rubio, 2016]. Numakura et ses collaborateurs [2019] ont noté de faibles poids à la naissance et de petites tailles autant chez les nouveau-nés symptomatiques repérés cliniquement que chez les nouveau-nés asymptomatiques repérés par le dépistage néonatal ou en raison d'antécédents familiaux.

La forme intermédiaire (FTTDCD) affecte certaines personnes qui vont développer la forme adulte (CTLN2) [Saheki et Song, 2017]. Elle se manifeste au cours de l'enfance par un retard de croissance et des anomalies dans la concentration des lipides sériques [Okano *et al.*, 2019; Saheki et Song, 2017].

La forme adulte ou tardive de la maladie (CTLN2)⁶ se manifeste généralement à un âge médian de 34 ans, mais des cas ont été observés dès 11 ans jusqu'à 79 ans [Saheki et Song, 2017]. Cette forme de la maladie est caractérisée par des épisodes récurrents d'hyperammoniémie et des symptômes neurologiques et hépatiques. La décompensation métabolique peut conduire à un œdème cérébral et au décès si une transplantation hépatique n'est pas possible [Saheki et Song, 2017; OMIM, 2016]. Ces patients ont habituellement un indice de masse corporelle sous les valeurs normales [Okano *et al.*, 2019], ils ont une préférence prononcée pour les aliments riches en protéines et en lipides et une aversion à l'égard des aliments riches en hydrates de carbone, tout comme

⁵ OMIM n° 605814.

⁶ OMIM n° 603471.

ceux atteints du FTTDCD [Saheki et Song, 2017]. Une pancréatite juvénile chronique et des carcinomes hépatocellulaires sans cirrhose peuvent précéder l'apparition des autres symptômes de la forme CTLN2 [Saheki et Song, 2017].

Tableau 2 Manifestations cliniques répertoriées chez les patients atteints des trois formes de la CIT-II

Atteinte	Manifestations cliniques		
	NICCD	FTTDCD	CTLN2
Neurologique	n.r	n.r	<ul style="list-style-type: none"> • Délire nocturne • Agressivité, irritabilité, hyperactivité • Perte de mémoire, hallucination, agitation • Léthargie, somnolence • Désorientation • Myoclonies négatives • Convulsions, encéphalopathie, coma
Hépatique	<ul style="list-style-type: none"> • Cholestase intrahépatique transitoire • Ictère • Stéatose hépatique • Fibrose hépatique • Hépatomégalie • Hypoglycémie 	<ul style="list-style-type: none"> • Cholestase intrahépatique • Hépatome 	<ul style="list-style-type: none"> • Stéatose hépatique • Hépatome • Fibrose hépatique
Autres	<ul style="list-style-type: none"> • Faible poids à la naissance • Retard staturo-pondéral • Pancréatite • Coagulopathie • Anémie hémolytique • Hypoglycémie • Hypoprotéïnémie 	<ul style="list-style-type: none"> • Fatigue sévère • Anorexie, hypoglycémie • Dyslipidémie/hyperchole stérolémie (HDL et LDL) • Pancréatite • Retard de croissance • Aversion pour les glucides, préférence pour les protéines 	<ul style="list-style-type: none"> • Pancréatite • Hyperammoniémie • Hypertriglycéridémie • Aversion pour les glucides, préférence pour les protéines

Sources : Orphanet, 2018; Radha Rama Devi et Naushad, 2018; Saheki et Song, 2017; Häberle et Rubio, 2016; OMIM, 2016; INESSS, 2013.

Sigles et abréviations : CTLN2 : citrullinémie de type II tardive; FTTDCD : *Failure To Thrive and Dyslipidemia Caused by Citrin Deficiency*; HDL : lipoprotéine à haute densité; LDL : lipoprotéine à faible densité; NICCD : *Neonatal Intrahepatic Cholestasis caused by Citrin Deficiency*; n.r. : non rapporté.

Chez les individus touchés par le déficit en citrine, la maladie peut progresser de la forme néonatale à la forme intermédiaire ou adulte ou ne se manifester que par l'une de ces formes. La proportion des individus qui ont reçu un diagnostic de NICCD qui progresse vers le FTTDCD ou la CTLN2 demeure incertaine [Okano *et al.*, 2019; Saheki et Song, 2017]. Dans des séries de cas, 12 des 48 (25 %) patients atteints de la NICCD ont développé le FTTDCD [Song *et al.*, 2011], alors que 1 seul des 75 (1,3 %) patients atteints de la NICCD a développé la CTLN2 [Ohura *et al.*, 2007].

2.4. Moment de l'apparition des premiers symptômes

Le moment de l'apparition des premiers symptômes permet d'apprécier si le résultat du test de dépistage est disponible en temps opportun pour éviter des complications et ainsi favoriser un meilleur pronostic.

Les symptômes de la CIT-II apparaissent dans les premiers jours de vie pour quelques cas et à plus de deux mois pour la majorité des patients. Au sein d'une cohorte de 121 patients, 9,9 % ont développé des symptômes pendant la période néonatale, alors que chez la majorité d'entre eux les symptômes sont apparus après 28 jours de vie [Han *et al.*, 2015]. Entre 66 et 100 % des 2 à 45 cas repérés dans les autres études ont présenté des symptômes après la période néonatale (tableau C-1, annexe C).

Une étude a rapporté un âge moyen de 15 jours à l'apparition des symptômes chez les cas de NICCD, avec un écart de 3 jours à 42 jours [Song *et al.*, 2009]. L'âge à l'apparition des symptômes rapporté pour les cas de NICCD plus tardifs dans d'autres études a varié de 2,1 à 4,3 mois [Posset *et al.*, 2019; Han *et al.*, 2015; Ko *et al.*, 2007a; Ko *et al.*, 2007b; Ohura *et al.*, 2007].

Parmi les 226 patients répertoriés dans 8 études, 191 ont été repérés cliniquement et 35 l'ont été par le dépistage néonatal. Des 226 patients, 28 (12,4 %) ont présenté des symptômes pendant la période néonatale.

Délai entre l'âge à l'apparition des symptômes et le diagnostic

La différence entre l'âge à l'apparition des symptômes et l'âge au diagnostic permet d'apprécier le risque d'errance diagnostique.

Peu d'études ont rapporté l'âge au diagnostic. Pour les cas de NICCD plus tardifs, il a été de quelques mois à un an. Le délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic a varié de 183 jours à environ 300 jours pour deux études [Posset *et al.*, 2019; Song *et al.*, 2009].

2.5. Pronostic

Le pronostic de la NICCD est bon, car elle se résorbe spontanément ou lorsqu'elle est traitée avant l'âge de un an, sauf pour les rares patients qui développent une cirrhose hépatique [Saheki et Song, 2017]. Une publication récente portant sur 61 nouveau-nés atteints de NICCD, symptomatiques avant l'âge de 6 mois et orientés vers un centre de soins tertiaires en Chine, analyse les circonstances des issues défavorables. Ainsi, 9 nouveau-nés sont décédés d'insuffisance hépatique avec ou sans infection entre 6 et 23 mois. Les auteurs mentionnent que le taux de mortalité élevé, de près de 15 %, peut être lié à un biais de sélection [Abuduxikuer *et al.*, 2019].

Le pronostic du FTTDCD semble favorable, mais les données sont limitées puisque la maladie n'a été que récemment décrite [Saheki et Song, 2017].

Le pronostic de la CTLN2 est mauvais en l'absence de transplantation hépatique [Häberle et Rubio, 2016; OMIM, 2016]. La récurrence d'épisodes d'hyperammoniémie est susceptible de causer une atteinte neurologique, caractérisée notamment par des

symptômes psychiatriques et, dans les cas les plus graves, de mener au décès [Saheki et Song, 2017]. La stabilité métabolique et l'ampleur des épisodes d'hyperammoniémie, en termes de durée et de niveau maximal d'ammoniaque sérique, peuvent influencer le pronostic du patient [Häberle *et al.*, 2012].

Résumé

La CIT-II est un trouble du cycle de l'urée qui se présente sous trois formes cliniques.

La prévalence à la naissance varie de 1 pour 100 000 à 1 pour 2 millions selon la forme de la maladie et la région géographique. Cette maladie est plus fréquente en Asie qu'ailleurs dans le monde.

Il n'existe pas de corrélation apparente entre le phénotype et le génotype.

Les manifestations cliniques varient selon les formes de la maladie. Chez les jeunes enfants, celle-ci est associée à des manifestations hépatiques alors que chez l'adulte les symptômes neurologiques prédominent.

Près de 90 % des patients atteints de CIT-II développent des symptômes après 28 jours de vie, alors que l'âge moyen au diagnostic des cas tardifs de NICCD a varié de quelques mois à un an.

Le délai moyen entre l'apparition des symptômes et le diagnostic a varié de 183 jours à environ 300 jours dans deux études.

Le pronostic est bon pour la NICCD, il semble favorable pour le FTTDCD et mauvais pour la CTLN2 en l'absence de transplantation hépatique.

3. PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE NÉONATAL

Le dépistage néonatal de la CIT-II est généralement réalisé par la mesure de la concentration de la citrulline par MS/MS sur un échantillon sanguin prélevé pendant les premiers jours de vie. Des ratios sont recommandés par le Clinical Laboratory Standards Institute comme marqueurs secondaires : citrulline/phénylalanine, citrulline/arginine, méthionine/citrulline et ornithine/citrulline [CLSI, 2017]. Cependant, une concentration élevée de citrulline et de certains de ces ratios ne sont pas spécifiques à la CIT-II. D'autres EIM peuvent être repérées par ces marqueurs, dont la citrullinémie de type I (CIT-I) et l'acidémie argininosuccinique (ASA)⁷.

Quatre études réalisées en Asie, une étude australienne, une étude européenne et une étude provenant du Moyen-Orient ont été retenues pour évaluer la performance du test de dépistage sanguin de la CIT-II par MS/MS. Ces études ont été menées auprès d'environ 46 700 à 592 700 nouveau-nés qui ont participé au dépistage néonatal entre 1997 et 2014 (annexe D).

La majorité des études ont utilisé la citrulline comme marqueur principal du dépistage alors que Lim et ses collaborateurs [2014] ont ajouté les ratios citrulline-phénylalanine et citrulline-arginine.

Les études retenues n'ont pas mentionné de méthode de repérage systématique des résultats faux négatifs. De plus, la courte durée du suivi dans certaines études limite la probabilité de repérer des résultats faux négatifs.

3.1. Sensibilité et spécificité

La validité du test repose sur sa sensibilité et sa spécificité. Ces deux indicateurs reflètent la capacité du test à discriminer les patients atteints de ceux non atteints de la maladie.

La sensibilité correspond à la proportion des nouveau-nés qui ont un résultat de test positif parmi les nouveau-nés atteints de la CIT-II. Elle a été calculée pour trois des études retenues, puisque leurs auteurs ont rapporté un résultat vrai positif en précisant le nombre de faux négatifs. La sensibilité a été estimée de 25 à 100 % (tableau 3). La faible sensibilité de l'étude de Lim et ses collaborateurs [2014] est due au nombre de faux négatifs trois fois plus élevé que le nombre de vrais positifs.

La spécificité correspond à la proportion des nouveau-nés qui ont un résultat de test négatif parmi les nouveau-nés non atteints de la CIT-II. Elle a varié de 99,985 % à 100 % selon cinq études (tableau 3). La valeur de spécificité de 99,985 % calculée pour l'étude de Wang et ses collaborateurs [2013] s'explique par le nombre élevé de résultats faux positifs rapportés (annexe D).

⁷ L'acidémie argininosuccinique (ASA) est dépistée sur la plateforme sanguine du PQDNSU.

Tableau 3 Sensibilité et spécificité du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la CIT-II

Étude	Nombre de participants au dépistage	Sensibilité (IC95%)	Spécificité (IC95%)
Al-Jasmi <i>et al.</i> , 2016	68 583	n.d.	99,999 % (99,992-100)
Lim <i>et al.</i> , 2014	177 267	25,00 % (4,56-69,94)	99,997 % (99,993-99,999)
Wang <i>et al.</i> , 2013	46 699	n.d.	99,985 % (99,969-99,993)
Niu <i>et al.</i> , 2010	592 717	90,91 % (62,26-98,38)	99,997 % (99,996-99,998)
Wilcken <i>et al.</i> , 2003	362 000	100 % (20,66-100)	100 % (99,999-100)

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

Abréviations : IC95% : intervalle de confiance à 95 %; n.d. : non déterminé.

3.2. 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 et les ressources à mobiliser pour les démarches diagnostiques et la prise en charge des patients.

Le taux de référence correspond à la proportion de nouveau-nés qui ont été référés en vue d'une démarche diagnostique à la suite d'un test de dépistage positif parmi les nouveau-nés qui ont participé au dépistage. Les données disponibles dans quatre études ont permis de calculer un taux de référence qui a varié de 2,9 à 19,3 nouveau-nés pour 100 000 participants (tableau 4). Les trois autres études n'ont pas précisé le nombre de sujets référés.

Tableau 4 Taux de référence et de détection du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la CIT-II

Étude	Nombre de participants au dépistage	Taux de référence (par 100 000)	Taux de détection
Al-Jasmi <i>et al.</i> , 2016	68 583	2,92	1 : 68 583
Lim <i>et al.</i> , 2014	177 267	3,38	1 : 177 267
Wang <i>et al.</i> , 2013	46 699	19,27	1 : 23 350
Niu <i>et al.</i> , 2010	592 717	4,39	1 : 59 272
La Marca <i>et al.</i> , 2008	160 000	n.d.	1 : 160 000
Wilcken <i>et al.</i> , 2003	362 000	n.d.	1 : 362 000
Shigematsu <i>et al.</i> , 2002	102 200	n.d.	1 : 51 100

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

Abréviation : n.d. : non déterminé.

Le taux de détection correspond à la proportion de nouveau-nés atteints de la CIT-II qui ont été repérés parmi les nouveau-nés qui ont participé au dépistage. Il a été estimé de 1 cas sur 23 350 à 1 cas sur 362 000 participants au dépistage néonatal pour les 7 études retenues et il a été plus élevé pour les études asiatiques (tableau 4). Le taux de détection global de ces études, en majorité asiatiques, a été d'environ 1 cas sur 83 860 participants au dépistage néonatal (18 vrais positifs pour plus de 1,5 million de nouveau-nés au total).

3.3. Valeur prédictive positive, faux positifs et découvertes fortuites

La valeur prédictive positive, la proportion de faux positifs et les découvertes fortuites liées au test de dépistage dressent un portrait des patients référés pour des démarches diagnostiques. Ces données permettent de mieux informer les familles aux prises avec des résultats positifs au dépistage.

La valeur prédictive positive correspond à la proportion des nouveau-nés orientés vers une démarche diagnostique qui sont atteints de la CIT-II. Les données disponibles dans cinq études ont permis de calculer une valeur prédictive positive qui varie de 16,7 à 100 % (tableau 5), bien que la valeur seuil de la citrulline soit similaire dans trois de ces cinq études.

En considérant les résultats de quatre études, 67 % des nouveau-nés référés pour bilan diagnostique avaient des résultats faux positifs (29/43)⁸.

La majorité des études n'ont pas mentionné de découvertes fortuites. Niu et ses collaborateurs ont rapporté 5 cas de CIT-I et 1 cas d'ASA⁹ parmi les 16 résultats faux positifs [Niu et al., 2010].

Tableau 5 Valeur prédictive positive du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la CIT-II

Étude	Nombre de participants au dépistage	VPP (IC95 %)
<i>Al-Jasmi et al.</i> , 2016	68 583	50,0 % (9,5-90,5)
<i>Lim et al.</i> , 2014	177 267	16,7 % (3,0-56,4)
<i>Wang et al.</i> , 2013	46 699	22,2 % (6,3-54,7)
<i>Niu et al.</i> , 2010	592 717	38,5 % (22,4-57,5)
<i>Wilcken et al.</i> , 2003	362 000	100 % (20,66-100)

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

Abréviations : IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; VPP : valeur prédictive positive.

⁸ Les résultats de trois études n'ont pas été considérés dans ce calcul, car les auteurs n'ont pas rapporté le nombre de cas référés et le nombre de résultats faux positifs [La Marca et al., 2008; Wilcken, 2003; Shigematsu et al., 2002].

⁹ Aucun cas d'ASA n'était inscrit au PAQTMMH selon les rapports annuels de 2011 à 2016.

Résumé

La citrulline est le principal marqueur du test de dépistage néonatal sanguin de la CIT-II par MS/MS. Des ratios sont recommandés par le Clinical Laboratory Standards Institute comme marqueurs secondaires : citrulline/phénylalanine, citrulline/arginine, méthionine/citrulline et ornithine/citrulline. Cependant, les ratios et une concentration élevée de citrulline ne sont pas spécifiques à la CIT-II et ils peuvent aussi détecter la CIT-I et l'ASA.

Les sept études de programme de dépistage qui ont permis d'évaluer la performance du test de dépistage proviennent majoritairement d'Asie et elles ont été menées auprès d'environ 46 700 à 592 700 nouveau-nés.

La sensibilité a été estimée entre 25,00 et 100 %, avec de larges intervalles de confiance. La spécificité a été estimée entre 99,985 % et 100 %.

Le taux de référence a varié de 2,9 à 19,3 nouveau-nés pour 100 000 participants et le taux de détection a varié entre 1 cas sur 23 350 à 1 cas sur 362 000 participants au dépistage néonatal.

Des 43 nouveau-nés orientés vers une démarche diagnostique, 14 ont reçu un diagnostic de CIT-II. Près de 70 % des résultats étaient des faux positifs.

La valeur prédictive positive a varié de 16,7 % à 100 %, même si la valeur seuil de la citrulline était similaire dans trois études.

Une étude a rapporté des découvertes fortuites, soit cinq cas de CIT-I et un cas d'ASA.

4. MODALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

Pour que le dépistage d'une maladie soit jugé pertinent, les tests diagnostiques et les traitements doivent être accessibles, les traitements doivent être acceptables et il doit y avoir un consensus à propos du groupe à traiter.

4.1. Modalités diagnostiques

Lorsque la CIT-II est suspectée à la suite du dépistage néonatal ou suivant l'apparition de symptômes, les principaux examens de biologie médicale recommandés sont la mesure quantitative des acides aminés sanguins et urinaires [ACMG, 2009].

La CIT-II est caractérisée par une augmentation de la citrulline accompagnée d'une élévation de plusieurs autres acides aminés (thréonine, lysine, arginine, méthionine, ornithine, tyrosine, sérine, phénylalanine) et du galactose. Une élévation de ces marqueurs est habituellement causée par une atteinte hépatique. L'augmentation de l'acide orotique urinaire, typique de l'ASA, n'est pas observée dans la CIT-II [Saheki et Song, 2017; Häberle et Rubio, 2016; NYMAC, 2014; ACMG, 2012; ACMG, 2006]. Des analyses de la fonction hépatique et de l'acide lactique sont recommandées¹⁰. Le niveau d'ammoniaque devrait être normal ou légèrement élevé chez les patients atteints de NICCD ou de FTTDCD, mais il est élevé chez les patients atteints de CTLN2.

Certaines observations et tests peuvent contribuer à établir un diagnostic selon l'âge à l'apparition des symptômes :

- NICCD : pour les enfants de moins de un an, l'examen clinique inclut une évaluation de la taille du foie et de la rate et un examen d'imagerie abdominale qui permettrait de détecter une stéatose hépatique [Saheki et Song, 2017].
- FTTDCD et CTLN2 : les caractéristiques seraient l'élévation des concentrations lipidiques sériques, comprenant les triglycérides, le cholestérol total, les LDL-cholestérol et le ratio lactate/pyruvate [Saheki et Song, 2017; Häberle et Rubio, 2016], de faibles niveaux de HDL-cholestérol et une déviation des métabolites du cycle de Krebs. L'alpha-fœtoprotéine serait élevée dans les cas de CTLN2 avec hépatome [Saheki et Song, 2017].

Le diagnostic peut être confirmé par une analyse génétique du gène *SLC25A13* pour identifier les variants génétiques pathogènes [NYMAC, 2014; NACB, 2009]. Dans les cas où aucun variant ou un seul variant est identifié, une analyse de la protéine citrine par immunobuvardage de type Western pourrait être effectuée sur des échantillons de foie, de fibroblastes ou de lymphocytes [Saheki et Song, 2017].

¹⁰ Notamment la bilirubine, la phosphatase alcaline, l'inhibiteur de la trypsine pancréatique, le galactose-1-phosphate érythrocytaire et l'alpha-fœtoprotéine.

4.2. Modalités de traitement et de suivi

Le traitement varie selon la forme de la maladie et les symptômes. Les jeunes enfants atteints de NICCD doivent s'astreindre à une diète riche en protéines et en lipides, faible en glucides et sans lactose ainsi que des suppléments sous forme de vitamines liposolubles, de triglycérides à chaîne moyenne et de zinc si nécessaire [Saheki et Song, 2017; Häberle et Rubio, 2016]. Cette diète favoriserait la réduction des taux de galactose sanguin et d'urée et réduirait la cholestase. Des traitements additionnels ou une transplantation hépatique peuvent s'avérer nécessaires chez certains patients qui présentent une anémie, une hypoprotéïnémie, une coagulopathie ou une insuffisance hépatique. Le recours à une formule sans lactose supplémentée peut cesser à la fin de la première année de vie [Citrin Foundation, 2018; Saheki et Song, 2017; Häberle et Rubio, 2016; AETMIS, 2009]. Chez certains enfants, la cholestase intrahépatique s'améliore sans traitement, probablement grâce à la réduction du lait maternel et à l'introduction de nourriture solide [Saheki et Song, 2017].

Peu d'études ont évalué les traitements et le suivi longitudinal de patients chez qui on a diagnostiqué le FTTDCD. Un supplément de triglycérides à chaîne moyenne pourrait être utile pour réduire le risque d'hypoglycémie et diminuer le niveau d'ammoniaque plasmatique [Citrin Foundation, 2018]. Les retards de croissance pourraient être améliorés par un traitement diététique combiné à un supplément d'arginine et à une médication de pyruvate de sodium [Citrin Foundation, 2018; Saheki et Song, 2017].

Les patients atteints de CTLN2 se présentent généralement à l'occasion d'un épisode d'hyperammoniémie qui nécessite un traitement urgent afin de normaliser le niveau d'ammoniaque plasmatique et de réduire le risque de séquelles. Toutefois, le traitement préconisé pour les maladies du cycle de l'urée est à proscrire dans les cas de CIT-II, car les hydrates de carbone vont exacerber l'hyperammoniémie [Häberle et Rubio, 2016; OMIM, 2016]. L'administration de triglycérides et d'acides aminés ou l'instauration d'une diète faible en glucides et riche en protéines et en lipides satisfaisant les besoins énergétiques du patient est nécessaire pour renverser le catabolisme métabolique et retarder la transplantation hépatique qui demeure à ce jour la meilleure thérapie [Radha Rama Devi et Naushad, 2018; Saheki et Song, 2017]. Par ailleurs, une nouvelle approche thérapeutique comprenant des agents épurateurs d'azote et de l'hydrochlorure de L-arginine permettrait de réduire le niveau d'ammoniaque [Saheki et Song, 2017; Häberle et Rubio, 2016].

En présence d'une encéphalopathie significative ou lorsque le niveau d'ammoniaque ne diminue pas malgré le traitement, une hémodialyse ou une hémodiafiltration pourrait accélérer la réduction du niveau d'ammoniaque [Häberle et Rubio, 2016; Häberle *et al.*, 2012].

Entre les épisodes de décompensation métabolique, les patients atteints de la CTLN2 suivent une diète faible en glucides et riche en protéines et en lipides supplémentée d'arginine, d'huile de triglycérides à chaîne moyenne et d'agents de chélation. Cette diète permettrait de stabiliser le métabolisme et de diminuer le nombre de décompensations métaboliques, de normaliser les paramètres biochimiques et de réduire

l'hyperammoniémie [Saheki et Song, 2017; Häberle et Rubio, 2016]. Si la stéatose hépatique et les syndromes neurologiques ne s'améliorent pas avec la diète, la transplantation hépatique demeure le traitement à privilégier chez les patients atteints de la CTLN2 [Saheki et Song, 2017].

Pour tous les patients atteints de CIT-II, le suivi doit inclure les concentrations plasmatiques d'ammoniaque et de citrulline après un repas ainsi que la concentration sérique de l'inhibiteur de la trypsine pancréatique. Une augmentation de la concentration de la citrulline et de l'inhibiteur de la trypsine pancréatique nécessite l'instauration rapide d'un traitement [Citrin Foundation, 2018; Saheki et Song, 2017]. Le suivi des indices anthropométriques et des niveaux de lipides sériques comprenant les triglycérides, le cholestérol total, le HDL-cholestérol et le LDL-cholestérol permet également d'ajuster le plan thérapeutique lorsque nécessaire. Une consultation auprès d'un conseiller en génétique est indiquée [Saheki et Song, 2017].

Le contrôle des infections est également recommandé pour ces patients [Saheki et Song, 2017], ainsi que la mise à jour de leur immunisation pour éviter les décompensations associées aux infections [NECMP, 2013]. Dans les cas de CTLN2, le suivi devrait inclure le dépistage du carcinome hépatocellulaire [Häberle et Rubio, 2016].

Résumé

La démarche diagnostique consiste en la détection de l'élévation de la citrulline plasmatique et d'autres acides aminés. Le diagnostic est habituellement confirmé par une analyse génétique.

Le traitement varie selon la forme de la maladie et les symptômes. Il consiste en une diète riche en protéines et en lipides, des vitamines et des agents épurateurs d'azote. D'autres formes de traitement sont parfois indiquées, telles l'hémodiafiltration et la transplantation hépatique.

5. EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL

Pour que le dépistage d'une maladie soit jugé pertinent, un bénéfice clinique doit être démontré pour les patients repérés par le dépistage néonatal comparativement aux patients repérés cliniquement.

Aucune étude recensée n'a comparé les issues cliniques des patients repérés par le dépistage néonatal de la CIT-II à celles des patients repérés cliniquement.

6. INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL

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

Plusieurs enjeux éthiques en lien avec le dépistage néonatal ont été soulevés par différents auteurs [Kelly *et al.*, 2016; Hayeems *et al.*, 2015; Taylor-Phillips *et al.*, 2014]. Certains de ces enjeux touchent le contexte dans lequel le dépistage est fait et les raisons qui ont mené au dépistage d'une condition. D'autres enjeux concernent directement les familles qui reçoivent un résultat anormal au dépistage. Selon les données disponibles, les principaux enjeux du dépistage de la CIT-II seraient le risque de faux positifs et le repérage par dépistage néonatal de patients qui demeureront asymptomatiques. Le dépistage néonatal sanguin de la CIT-II par MS/MS, avec la citrulline comme marqueur principal, peut aussi entraîner la détection d'autres maladies, comme la CIT-I et l'ASA.

Selon la littérature portant sur les conséquences des résultats faux positifs, ceux-ci sont souvent associés à un niveau élevé de stress et d'anxiété chez les parents au moment de recevoir le résultat positif du dépistage néonatal et pendant la période d'incertitude qui s'étend jusqu'à l'obtention du résultat du bilan diagnostique qui confirme que leur enfant n'est pas atteint de l'EIM. L'enfant sera aussi soumis à des examens complémentaires. Une fréquence accrue d'utilisation des services de santé et d'hospitalisations a également été décrite. La littérature portant sur les conséquences à plus long terme est moins homogène. Certaines études démontrent que les parents qui ont reçu un résultat FP pour leur enfant ont, à moyen terme, des niveaux d'anxiété, de détresse et de dépression comparables à ceux observés chez les autres parents. Cependant, dans certaines études, de l'anxiété et des préoccupations persistantes concernant la santé de l'enfant et son avenir ont été observées à long terme ainsi qu'une relation parents-enfant altérée. Les risques découlant des faux positifs soulèvent des enjeux éthiques, puisqu'ils ne sont pas justifiés par la condition de santé réelle de l'enfant mais découlent plutôt des limites de la technologie [Taylor-Phillips *et al.*, 2014].

L'annonce d'un résultat anormal concernant une maladie pouvant comporter des formes bénignes chez un enfant qui est asymptomatique et qui pourrait le demeurer à moyen ou long terme est parfois comparée à la situation découlant d'un résultat ambigu ou non concluant. Pour les parents, une incertitude importante subsiste quant à la signification du résultat, au développement éventuel de symptômes et à la gravité de ces symptômes. Cela se produit plus particulièrement lorsque les connaissances sur la corrélation génotype/phénotype sont limitées. La famille doit composer avec un éventail de possibilités s'échelonnant parfois du fait d'avoir un enfant en santé au fait d'avoir un enfant avec une condition grave, incapacitante, voire fatale. Les préoccupations des parents relatives à la santé de l'enfant et à son avenir sont très présentes et ils peuvent éprouver du stress, de l'anxiété et de la dépression. La relation parents-enfant peut s'en trouver altérée. Peu d'études abordent cette question, mais au moins une étude portant sur les EIM a qualifié de profondes les implications psychosociales de tels résultats pour

la famille. L'enfant asymptomatique, étiqueté d'emblée comme « malade », est généralement soumis à une surveillance médicale régulière et à des traitements qui pourraient en fin de compte être inutiles. En effet, pour les professionnels, cette situation s'accompagne souvent dans l'état actuel des connaissances d'une incertitude quant à la prise en charge optimale des personnes asymptomatiques, ce qui peut les amener à proposer des traitements dont l'utilité n'est pas démontrée pour ces personnes et qui comportent des risques. L'enjeu n'est pas banal lorsque le surtraitement consiste, par exemple, en une diète restrictive suivie à vie, avec risque de carences alimentaires. Le risque de surmédicalisation et de surtraitement est un des enjeux qui préoccupe particulièrement les personnes consultées [Taylor-Phillips *et al.*, 2014].

Le repérage par dépistage néonatal de patients qui demeureront asymptomatiques entraînera un surdiagnostic et le risque de tests et de traitements inutiles qui en découlent. Toutefois, il n'est pas possible de prédire quels patients seront atteints de la forme néonatale ou tardive, développeront des symptômes légers ou sévères ou demeureront asymptomatiques. Cet enjeu demeure donc un défi clinique pour les professionnels de la santé qui sont responsables de la prise de charge des patients atteints de CIT-II repérés par le dépistage néonatal.

Résumé

Aucune étude comparative n'a été recensée en lien avec l'innocuité du dépistage néonatal de la CIT-II.

Les enjeux principaux du dépistage de la CIT-II seraient liés à la fréquence des résultats faux positifs et à la détection de formes bénignes.

7. STATUT DU DÉPISTAGE NÉONATAL DANS LES PAYS INDUSTRIALISÉS

En 2006, l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) a proposé l'inclusion de 54 maladies dans les programmes de dépistage néonatal aux États-Unis. La CIT-II figurait sur la liste des maladies secondaires [ACMG, 2006]. La méthodologie employée par l'ACMG pour l'élaboration de ces recommandations a été critiquée, notamment à cause du manque de preuves que les bénéfices d'un dépistage néonatal de certaines EIM surpassaient les risques pour les individus et les familles [Moyer *et al.*, 2008; Botkin *et al.*, 2006].

Selon Ah Mew et ses collaborateurs [2017], le dépistage néonatal de la CIT-II est effectué dans 36 États aux États-Unis alors que 13 États rapportent une concentration de citrulline anormale dans le cadre des cibles secondaires sans faire le dépistage formel de la CIT-II. Le Japon, la Corée du Sud, Singapour, Taiwan, l'Australie, la Nouvelle-Zélande et certains pays européens ont adopté les recommandations de l'ACMG concernant les maladies liées aux acides aminés [Therrell *et al.*, 2015]. L'Espagne et l'Islande offrent le dépistage néonatal de la CIT-II dans leur programme de dépistage néonatal, alors que l'Allemagne, le Royaume-Unis et la France ne le proposent pas [Burgard *et al.*, 2012a].

Au Canada, en 2015, la CIT-II faisait partie du programme de dépistage de la Colombie-Britannique, du Manitoba, de la Saskatchewan, du Yukon [CORD, 2015], ainsi que du dépistage sur la plateforme urinaire au Québec [MSSS, 2018].

DISCUSSION

Dans le contexte où, à la suite de travaux préalables, le MSSS a pris la décision de mettre fin au dépistage néonatal par voie urinaire, le mandat d'évaluer la pertinence d'offrir ou non le dépistage de sept erreurs innées du métabolisme sur la plateforme sanguine a été confié à l'INESSS. Les critères qui ont guidé cette évaluation sont notamment la performance du test, le moment opportun de l'obtention du résultat du dépistage, l'efficacité du dépistage néonatal ainsi que l'efficacité du traitement précoce. Aucune comparaison directe n'a été effectuée entre le dépistage néonatal par voie sanguine et le dépistage par voie urinaire. Pour le moment opportun du résultat du dépistage, la pratique actuelle du dépistage néonatal sanguin au Québec a été prise en considération, soit un prélèvement recommandé entre 24 et 48 heures de vie et un résultat généralement obtenu entre 10 et 13 jours de vie du nouveau-né. Cela contraste avec le dépistage néonatal urinaire pour lequel le prélèvement est recommandé autour de 21 jours de vie. Le présent avis porte sur la pertinence du dépistage néonatal sanguin de la CIT-II par MS/MS.

Problématique de santé

La CIT-II est une erreur innée du métabolisme du cycle de l'urée. La prévalence à la naissance est de 1 cas pour 100 000 en Asie à 1 cas pour 2 millions de naissances dans les populations occidentales. Au moins 5 cas de CIT-II ont été repérés par le Programme québécois de dépistage néonatal depuis 1973, alors qu'un patient âgé de moins de 18 ans était inscrit au PAQTMMH selon le rapport annuel de 2016-2017 [PAQTMMH, 2017]. À l'inverse des autres maladies du cycle de l'urée, les patients québécois ne semblent pas avoir besoin des produits nutritionnels thérapeutiques couverts par ce programme.

Les manifestations cliniques de la CIT-II sont variées, et la maladie se présente sous trois formes selon l'âge à l'apparition des symptômes. La forme néonatale NICCD est caractérisée par une cholestase intrahépatique qui se résorbe sans traitement chez un grand nombre de patients. Les symptômes de la forme intermédiaire FTTDCD récemment décrite incluent l'hypoglycémie, l'hyperammoniémie et une dyslipidémie. La forme adulte CTLN2, la plus sévère des trois formes, présente des atteintes neurologiques en plus des atteintes hépatiques observées dans les deux autres formes de la maladie [Saheki et Song, 2017; Häberle et Rubio, 2016]. Les experts du comité consultatif du dépistage néonatal des EIM ont mentionné que les manifestations cliniques chez les patients québécois semblaient moins sévères que celles décrites dans la littérature. Il n'est pas possible de prédire chez quels sujets atteints de la NICCD la maladie progressera vers le FTTDCD ou la CTLN2.

Selon les données disponibles, près de 10 % des personnes atteintes de CIT-II ont développé des symptômes en période néonatale [Han *et al.*, 2015]. Les résultats du dépistage néonatal seraient obtenus avant l'apparition des symptômes dans environ 90 % des cas. Le délai moyen entre l'apparition des symptômes et le diagnostic de la CIT-II a varié de 183 à 300 jours dans deux études. Selon les experts du comité

consultatif, le moment opportun du test de dépistage néonatal n'est pas un enjeu pour la CIT-II. De plus, ils ont souligné que les démarches pour le diagnostic différentiel des cholestases néonatales sont maintenant bien établies de sorte que le diagnostic peut être posé d'après les symptômes.

Le pronostic des sujets atteints de CIT-II varie selon la forme de la maladie. Il est bon pour la forme néonatale, sauf dans quelques rares cas, favorable pour la forme intermédiaire et mauvais pour la forme adulte en l'absence de transplantation hépatique [Saheki et Song, 2017; Häberle et Rubio, 2016].

Performance du test de dépistage néonatal sanguin de la CIT-II par MS/MS

Les sept études retenues pour évaluer la performance du dépistage néonatal sanguin ont été menées auprès de 46 700 à 592 700 nouveau-nés. La sensibilité du test de dépistage a varié entre 25 et 100 % et la spécificité a été estimée entre 99,985 et 100 %. Le taux de détection des études asiatiques était plus élevé que celui des autres études, ce qui est cohérent avec l'incidence élevée de cette maladie en Asie. La valeur prédictive positive a varié de 16,7 à 100 %. Le petit nombre de patients atteints de CIT-II rapporté dans les études pourrait en partie expliquer les grands intervalles de confiance obtenus pour la valeur prédictive positive. Une incertitude demeure concernant cette valeur et celle de la sensibilité, puisque l'ajout d'un patient atteint de CIT-II pourrait faire varier considérablement ces estimations.

Concernant les normes fixées par le MSSS pour le dépistage néonatal, les estimations de sensibilité ne respectaient pas la cible de 99 % [MSSS, 2018]. Par ailleurs, les études retenues pour évaluer la performance du dépistage néonatal comprenaient principalement des cas néonataux de CIT-II (NICCD). Quant à la forme adulte de la CIT-II (CTLN2), des cas ont été recensés dans un faible nombre d'études. Des incertitudes demeurent quant à la performance du test de dépistage pour la forme adulte. Selon notre analyse de la littérature existante, il se pourrait que les résultats du dépistage néonatal soient normaux, ce qui résulterait en un taux de faux négatifs plus important que celui rapporté dans les études retenues et réduirait ainsi la sensibilité du test.

Les résultats faux négatifs pourraient constituer un enjeu non négligeable du dépistage néonatal de la CIT-II. En effet, au Japon, 12 cas ont été repérés cliniquement après un résultat normal au dépistage néonatal alors qu'un vrai positif a été repéré par dépistage néonatal [Shigetomi *et al.*, 2018]. En Australie, deux nouveau-nés issus d'une même famille ont reçu un résultat faux négatif sur près de 1,5 million de nouveau-nés qui ont participé au dépistage néonatal [Estrella *et al.*, 2014].

Modalités diagnostiques et thérapeutiques

Lors du test de dépistage néonatal, des découvertes fortuites sont susceptibles de se produire puisqu'une élévation de la citrulline plasmatique peut aussi être associée à la détection d'autres EIM. Un diagnostic différentiel est notamment nécessaire pour discriminer la CIT-II par rapport à la CIT-I et à l'ASA. Cette dernière a été intégrée au Programme québécois de dépistage néonatal sanguin. Des concentrations élevées de plusieurs acides aminés et du galactose, indicateurs d'une atteinte hépatique, font partie

des résultats qui contribuent au diagnostic de la CIT-II. La confirmation du diagnostic est habituellement réalisée par une analyse génétique [Saheki et Song, 2017; Häberle et Rubio, 2016; Han *et al.*, 2015; ACMG, 2009].

Le traitement varie selon la forme de la maladie. Une diète riche en protéines et en lipides et faible en glucides est recommandée pour les cas de NICCD [Saheki et Song, 2017; Häberle et Rubio, 2016]. Dans les cas de FTTDCD, le traitement vise à contrôler l'hypoglycémie et à diminuer l'hyperammoniémie [Citrin Foundation, 2018]. Les cas de CTLN2 se présentent lors d'un épisode d'hyperammoniémie nécessitant un traitement urgent. La transplantation hépatique demeure la thérapie privilégiée pour cette forme de la maladie [Radha Rama Devi et Naushad, 2018; Saheki et Song, 2017].

Efficacité et innocuité du dépistage néonatal de la CIT-II

Aucune étude recensée n'a comparé les issues cliniques de patients atteints de CIT-II repérés par le dépistage néonatal à celles de patients repérés cliniquement, ni examiné les risques physiques ou psychosociaux liés à ce dépistage. Par conséquent, les données scientifiques sont insuffisantes pour se prononcer sur l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la CIT-II.

Le dépistage néonatal de la CIT-II soulève des enjeux éthiques. Un des principaux enjeux consiste au repérage de patients qui demeureront asymptomatiques. Étant donné qu'il n'est pas possible de prédire l'évolution clinique chez des patients atteints de la CIT-II, certains patients pourraient subir les conséquences d'un surdiagnostic avec les tests et traitements potentiellement inutiles qui en découlent. De plus, ces patients et leur famille peuvent demeurer dans l'incertitude à l'égard de l'évolution clinique de la maladie pendant de nombreuses années, ce qui entraînera notamment stress, anxiété et stigmatisation.

Statut du dépistage néonatal dans les pays industrialisés

Certains pays et provinces ont intégré la CIT-II dans leur programme de dépistage néonatal puisqu'elle figure sur la liste secondaire de l'ACMG [2006]. Or, en Europe, la CIT-II ne faisait pas partie de la liste d'EIM suggérées par Burgard et ses collaborateurs [2012b] dans leur revue systématique pour une expansion harmonisée des programmes de dépistage néonatal.

Les membres du comité consultatif se sont prononcés unanimement en défaveur du dépistage néonatal de la CIT-II en raison de l'absence de bénéfice clinique démontré pour les formes précoces généralement bénignes, de l'incertitude concernant la performance du test de dépistage, particulièrement pour les formes tardives, et des enjeux soulevés par le repérage de formes asymptomatiques.

DÉLIBÉRATION ET RECOMMANDATION

Les membres du Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques ont exprimé d'entrée de jeu un malaise relativement au mandat puisqu'ils n'avaient pas été parties prenantes de la décision de transfert du dépistage néonatal de la plateforme urinaire vers la plateforme sanguine. Le processus de délibération n'a donc été centré que sur la pertinence d'offrir ou non le dépistage sur la plateforme sanguine en tenant compte des critères précédemment décrits. Par ailleurs, les membres ont aussi déploré le peu d'information disponible sur les patients québécois atteints de maladies faisant l'objet du programme de dépistage des erreurs innées du métabolisme, information qui aurait pu être précieuse pour guider les délibérations et la recommandation concernant le maintien ou non des sept maladies ciblées par la première phase de nos travaux.

Sur le plan méthodologique, il avait été convenu de ne pas procéder à une évaluation des retombées organisationnelles et de l'impact économique des analyses qui seraient maintenues sur la plateforme sanguine étant donné qu'il ne s'agit pas de nouvelles maladies. Certains membres du Comité d'excellence clinique ont exprimé des réserves quant à ce choix méthodologique.

Au cours du processus délibératif, en accord avec les membres du comité consultatif, les membres du Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques se sont dits préoccupés par l'extrême rareté de la CIT-II dans les pays occidentaux et par le fait que la forme précoce de la CIT-II est une maladie généralement bénigne. Comme il n'est pas possible de prédire l'évolution clinique chez les patients atteints de la CIT-II, certains experts ressentent un malaise lorsqu'il s'agit de traiter des patients asymptomatiques ou ceux qui se portent bien une fois passé leur première année de vie. Il n'existe pas de consensus concernant la prise en charge des formes asymptomatiques, et la proportion de sujets atteints qui développeront une forme intermédiaire ou une forme adulte plus sévère demeure inconnue. Les conséquences personnelles et familiales de la détection de formes bénignes ou asymptomatiques ont été discutées, soit l'anxiété, le surdiagnostic et le surtraitement.

Les membres du Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques ont souligné l'absence de preuves scientifiques démontrant un bénéfice du dépistage néonatal pour les patients atteints de la CIT-II. Concernant la performance du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la CIT-II, les personnes consultées sont préoccupées par le fait que le marqueur principal utilisé dans les protocoles de dépistage néonatal de la CIT-II permet également de détecter d'autres EIM, alors que les critères qui doivent présider à la divulgation des découvertes fortuites n'ont pas fait l'objet de discussions et semblent moins bien définis. Ils se sont aussi interrogés sur la capacité du marqueur à détecter les formes intermédiaire et adulte.

L'intégration des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a permis à l'INESSS de formuler les constats suivants concernant le dépistage néonatal de la CIT-II :

- La prévalence de la CIT-II serait de 1 cas pour 2 millions de naissances dans les populations occidentales.
- L'histoire naturelle de la maladie est peu documentée, particulièrement en ce qui a trait à la forme intermédiaire et à l'évolution à long terme des enfants atteints de la forme néonatale.
- Les manifestations cliniques sont variables selon les formes de la maladie.
- Le pronostic est moins favorable pour la forme adulte que pour la forme néonatale, et il n'existe pas de corrélation entre le génotype et le phénotype.
- Il existe des lignes directrices pour le traitement des manifestations aiguës et chroniques des maladies du cycle de l'urée, mais le traitement diététique recommandé pour les autres maladies du cycle de l'urée est à proscrire pour la CIT-II.
- Les résultats du test de dépistage néonatal sanguin seraient obtenus en temps opportun pour environ 90 % des patients atteints de la CIT-II.
- Les données disponibles ne permettent pas de conclure quant à la performance du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS.
- Les enjeux éthiques en lien avec le dépistage néonatal de la CIT-II résultent notamment de risque de faux positifs et de la détection de formes asymptomatiques de la CIT-II.
- Aucune étude comparative qui aurait évalué l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la CIT-II n'a été repérée.

Au terme des échanges délibératifs, les membres du Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques se sont positionnés unanimement en défaveur du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la CIT-II, principalement en raison de l'extrême rareté de la maladie, de la détection précoce d'une maladie qui se développe principalement à l'âge adulte, de la détection de cas asymptomatiques ainsi que du manque de preuves scientifiques sur l'efficacité du dépistage néonatal et du traitement précoce.

L'INESSS ne recommande pas le dépistage néonatal de la citrullinémie de type II (CIT-II) par spectrométrie de masse en tandem sur la plateforme sanguine du Programme québécois de dépistage néonatal.

Cependant, cette recommandation n'équivaut pas à minimiser l'importance d'offrir une prise en charge appropriée aux personnes aux prises avec cette maladie et de colliger davantage de données de manière prospective. La nécessité de créer un registre provincial des maladies rares a été soulignée par l'ensemble des personnes consultées. Certains membres du Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques ont suggéré que l'évaluation de la pertinence du dépistage néonatal de la CIT-I devrait être mise à jour selon les données colligées et advenant la publication de nouvelles études.

RÉFÉRENCES

- Abuduxikuer K, Chen R, Wang ZL, Wang JS. Risk factors associated with mortality in neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD) and clinical implications. *BMC Pediatr* 2019;19(1):18.
- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). La pertinence du dépistage néonatal urinaire des erreurs innées du métabolisme réalisé au Québec. Rapport rédigé par Jolianne Renaud et Pierre Dagenais. Montréal, Qc : AETMIS; 2009. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/AETMIS/Rapports/Depistage/ETMIS2009_Vol5_No1.pdf.
- 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.
- Ah Mew N, Simpson KL, Gropman AL, Lanpher BC, Chapman KA, Summar ML. Urea cycle disorders overview. Dans : Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., réd. *GeneReviews*®. Seattle, WA : University of Washington; 2017. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217>.
- 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.
- American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Increased citrulline. Amino aciduria/Urea cycle disorder. Newborn Screening ACT Sheet. Bethesda, MD : ACMG; 2012. Disponible à : <https://www.acmg.net/PDFLibrary/Citrullinemia.pdf>.
- American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Citrulline Elevated. Bethesda, MD : ACMG; 2009. Disponible à : <https://www.acmg.net/PDFLibrary/Citrulline-Algorithm.pdf>.
- American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Newborn screening: Toward a uniform screening panel and system. *Genet Med* 2006;8(Suppl 1):1S-252S.
- Auray-Blais C, Cyr D, Drouin R. Quebec neonatal mass urinary screening programme: From micromolecules to macromolecules. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(4):515-21.
- Botkin JR, Clayton EW, Fost NC, Burke W, Murray TH, Baily MA, et al. Newborn screening technology: Proceed with caution. *Pediatrics* 2006;117(5):1793-9.
- Burgard P, Cornel M, Di Filippo F, Haegel G, Hoffmann GF, Lindner M, et al. Report on the practices of newborn screening for rare disorders implemented in Member States of the European Union, Candidate, Potential Candidate and EFTA Countries. EU Network of Experts on Newborn Screening (EUNENBS); 2012a. Disponible à : http://old.iss.it/binary/cnrm/cont/Report_NBS_Current_Practices_20120108_FINAL.pdf.

- Burgard P, Rupp K, Lindner M, Haege G, Rigter T, Weinreich SS, et al. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 2 – From screening laboratory results to treatment, follow-up and quality assurance. *J Inherit Metab Dis* 2012b;35(4):613-25.
- Bylstra Y, Kuan JL, Lim WK, Bhalshankar JD, Teo JX, Davila S, et al. Population genomics in South East Asia captures unexpectedly high carrier frequency for treatable inherited disorders. *Genet Med* 2019;21(1):207-12.
- Canadian Organization for Rare Disorders (CORD). Newborn Screening in Canada Status Report. Toronto, ON : CORD; 2015. Disponible à : <https://www.raredisorders.ca/content/uploads/Canada-NBS-status-updated-Sept.-3-2015.pdf>.
- Citrin Foundation. Monitoring and Treatments [site Web]. Singapour : Citrin Foundation Ltd.; 2018. Disponible à : <https://citrinfoundation.org/what-is-citrin-deficiency/monitoring-treatments/> (consulté le 15 août 2018).
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Newborn screening by tandem mass spectrometry, 2nd Edition. Wayne, PA : CLSI; 2017.
- Corporation de recherche et d'action sur les maladies héréditaires (CORAMH). L'effet fondateur [site Web]. Chicoutimi, Qc : CORAMH; 2018. Disponible à : <https://coramh.org/leffet-fondateur/> (consulté le 13 août 2018).
- Dimmock D, Maranda B, Dionisi-Vici C, Wang J, Kleppe S, Fiermonte G, et al. Citrin deficiency, a perplexing global disorder. *Mol Genet Metab* 2009;96(1):44-9.
- Estrella J, Wilcken B, Carpenter K, Bhattacharya K, Tchan M, Wiley V. Expanded newborn screening in New South Wales: Missed cases. *J Inherit Metab Dis* 2014;37(6):881-7.
- Fiermonte G, Soon D, Chaudhuri A, Paradies E, Lee PJ, Krywawych S, et al. An adult with type 2 citrullinemia presenting in Europe. *N Engl J Med* 2008;358(13):1408-9.
- Häberle J et Rubio E. Disorders of the urea cycle and related enzymes. Dans : Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter J, réd. *Inborn metabolic diseases - Diagnosis and treatment*. 6^e éd. Berlin Heidelberg, Allemagne : Springer; 2016 : 295-308.
- Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:32.
- Han L, Han F, Ye J, Qiu W, Zhang H, Gao X, et al. Spectrum analysis of common inherited metabolic diseases in Chinese patients screened and diagnosed by tandem mass spectrometry. *J Clin Lab Anal* 2015;29(2):162-8.
- Hayeems RZ, Miller FA, Bombard Y, Avard D, Carroll J, Wilson B, et al. Expectations and values about expanded newborn screening: A public engagement study. *Health Expect* 2015;18(3):419-29.
- Huang X, Yang L, Tong F, Yang R, Zhao Z. Screening for inborn errors of metabolism in high-risk children: A 3-year pilot study in Zhejiang Province, China. *BMC Pediatr* 2012;12:18.
- Hutchin T, Preece MA, Hendriksz C, Chakrapani A, McClelland V, Okumura F, et al. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD) as a cause of liver disease in infants in the UK. *J Inherit Metab Dis* 2009;32(Suppl 1):S151-5.

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Glossaire en ETS [site Web]. Québec, Qc : INESSS; 2018. Disponible à : <http://htaglossary.net/Accueil> (consulté le 20 avril 2018).
- 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.
- Kelly N, Makarem DC, Wasserstein MP. Screening of newborns for disorders with high benefit-risk ratios should be mandatory. *J Law Med Ethics* 2016;44(2):231-40.
- Ko JM, Kim GH, Kim JH, Kim JY, Choi JH, Ushikai M, et al. Six cases of citrin deficiency in Korea. *Int J Mol Med* 2007a;20(6):809-15.
- Ko JS, Song JH, Park SS, Seo JK. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency in Korean infants. *J Korean Med Sci* 2007b;22(6):952-6.
- La Marca G, Malvagia S, Casetta B, Pasquini E, Donati MA, Zammarchi E. Progress in expanded newborn screening for metabolic conditions by LC-MS/MS in Tuscany: Update on methods to reduce false tests. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(Suppl 2):S395-404.
- Leiden Open Variation Database (LOVD3). SLC25A13 gene homepage [site Web]. Leyde, Pays-Bas : Leiden University Medical Center; 2018. Disponible à : <https://databases.lovd.nl/shared/genes/SLC25A13> (consulté le 14 août 2018).
- 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.
- 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.
- Millington DS. Newborn screening for metabolic diseases. *American Scientist* 2002;90(1):40-7.
- Moyer VA, Calonge N, Teutsch SM, Botkin JR. Expanding newborn screening: Process, policy, and priorities. *Hastings Cent Rep* 2008;38(3):32-9.
- 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). Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire – Cadre de référence. Québec, Qc : MSSS; 2016. Disponible à : https://www.bibliotheque.assnat.qc.ca/DepotNumerique_v2/AffichageFichier.aspx?idf=158258.
- National Academy of Clinical Biochemistry (NACB). Laboratory Medicine Practice Guidelines. Follow-up testing for metabolic diseases identified by expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. 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 of Biotechnology Information (NCBI). ClinVar, SLC25A13[*gene*] [site Web]. Bethesda, MD : NCBI; 2018. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=SLC25A13%5Bgene%5D> (consulté le 14 août 2018).
- New England Consortium of Metabolic Programs (NECMP). Citrin Deficiency [site Web]. Boston, MA : NECMP; 2013. Disponible à : <https://newenglandconsortium.org/families/transitioning-teens-to-young-adults/transition-toolkit/metabolic-condition-basics/citrin-deficiency/> (consulté le 15 août 2018).
- 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.
- 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.
- Numakura C, Tamiya G, Ueki M, Okada T, Maisawa SI, Kojima-Ishii K, et al. Growth impairment in individuals with citrin deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2019;42(3):501-8.
- Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, Abukawa D, Sakamoto O, Tsuchiya S, Saheki T. Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). *J Inherit Metab Dis* 2007;30(2):139-44.
- Okano Y, Ohura T, Sakamoto O, Inui A. Current treatment for citrin deficiency during NICCD and adaptation/compensation stages: Strategy to prevent CTLN2. *Mol Genet Metab* 2019;127(3):175-83.
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). 605814 - Citrullinemia, type II, neonatal onset [site Web]. Baltimore, MD : Johns Hopkins University; 2017. Disponible à : <https://omim.org/entry/605814> (consulté le 22 mars 2018).
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). 603471 - Citrullinemia, type II, adult-onset; CTLN2 [site Web]. Baltimore, MD : Johns Hopkins University; 2016. Disponible à : <https://www.omim.org/entry/603471> (consulté le 22 mars 2018).
- Orphanet. Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins [site Web]. Paris, France : Orphanet; 2018. Disponible à : <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR> (consulté le 19 avril 2018).
- Posset R, Garbade SF, Boy N, Burlina AB, Dionisi-Vici C, Dobbelaere D, et al. Transatlantic combined and comparative data analysis of 1095 patients with urea cycle disorders—A successful strategy for clinical research of rare diseases. *J Inherit Metab Dis* 2019;42(1):93-106.
- 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.

- Radha Rama Devi A et Naushad SM. SLC25A13 c.1610_1612delinsAT mutation in an Indian patient and literature review of 79 cases of citrin deficiency for genotype-phenotype associations. *Gene* 2018a;668:190-5.
- Saheki T et Song Y-Z. Citrin deficiency. Dans : Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., réd. GeneReviews®. Seattle, WA : University of Washington; 2017. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1181/>.
- Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter J. Inborn metabolic diseases - Diagnosis and treatment. 6^e éd. Berlin Heidelberg, Allemagne : Springer; 2016.
- Shigematsu Y, Hirano S, Hata I, Tanaka Y, Sudo M, Sakura N, et al. Newborn mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002;776(1):39-48.
- Shigetomi H, Tanaka T, Nagao M, Tsutsumi H. Early detection and diagnosis of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency missed by newborn screening using tandem mass spectrometry. *Int J Neonatal Screen* 2018;4(1):5.
- Song YZ, Deng M, Chen FP, Wen F, Guo L, Cao SL, et al. Genotypic and phenotypic features of citrin deficiency: Five-year experience in a Chinese pediatric center. *Int J Mol Med* 2011;28(1):33-40.
- Song YZ, Li BX, Chen FP, Liu SR, Sheng JS, Ushikai M, et al. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: Clinical and laboratory investigation of 13 subjects in mainland of China. *Dig Liver Dis* 2009;41(9):683-9.
- Taylor-Phillips S, Boardman F, Seedat F, Hipwell A, Gale NK, Clarke A, et al. The ethical, social and legal issues with expanding the newborn blood spot test. Coventry, Royaume-Uni : University of Warwick; 2014. Disponible à : http://legacy.screening.nhs.uk/policydb_download.php?doc=470.
- 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.
- Wang LY, Chen NI, Chen PW, Chiang SC, Hwu WL, Lee NC, Chien YH. Newborn screening for citrin deficiency and carnitine uptake defect using second-tier molecular tests. *BMC Med Genet* 2013;14:24.
- Wilcken B. Ethical issues in newborn screening and the impact of new technologies. *Eur J Pediatr* 2003;162(Suppl 1):S62-6.
- Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* 2003;348(23):2304-12.

ANNEXE A

Stratégie de repérage de la littérature scientifique

PubMed (NLM)

Limites : 2000 – 23 mai 2017; anglais et français

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 diseas*[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 aciduria*[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 DBT[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 methylglutaric[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 uridylyltransferase[tiab]) OR ((uridylyl[tiab] OR uridylyl[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)

Limites¹¹ : 2000 - 25 avril, 24 mai et 6 juin 2017; anglais et français; Embase; articles, erratum, rapports, revues, études sommaires

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

¹¹ 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).

- 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 acidaemia* 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 uridytransferase) OR ((uridylyl OR uridylyl) 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

- #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 propionacidemia* OR propionacidaemia* 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 deficien*)) 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 (deficienc*))).ti,ab
- #14 (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
- #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 uridylyltransferase) OR ((uridylyl OR uridylyl) 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 scientifique en lien avec les enjeux éthiques, légaux et sociaux de l'expansion du dépistage néonatal

Objectif : Mise à jour de la revue extensive de Taylor-Phillips et ses collaborateurs [2014]

Base de données bibliographiques

Date de la recherche : 4 août 2017

MEDLINE (OvidSP)

Limites : 2013 - : anglais et français

- #1 exp neonatal screening/ OR exp dried blood spot testing/
- #2 (bloodspot* OR guthrie test* OR blood spot* OR pku test* OR heel prick OR (neonat* ADJ2 screen*) OR (newborn* ADJ2 screen*) OR (new-born* ADJ2 screen*)).ti,ab
- #3 exp ethics/ OR exp attitude/ OR exp public opinion/ OR exp legal aspect/ OR exp health knowledge, attitudes, practice/ OR exp patient acceptance of health care/
- #4 (psycholog* OR social OR ethic* OR personal OR experienc* OR view* OR belie* OR wellbeing OR well-being OR well being OR attitude OR opinion* OR perspectives* OR legal* OR accept*).ti,ab
- #5 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4)

Embase (OvidSP)

Limites : 2013 - : anglais et français; article, erratum, rapport, revue, étude sommaire

- #1 newborn screening/ OR neonatal screening/ OR dried blood spot testing/
- #2 (bloodspot* OR guthrie test* OR blood spot* OR pku test* OR heel prick OR (neonat* ADJ2 screen*) OR (newborn* ADJ2 screen*) OR (new-born* ADJ2 screen*)).ti
- #3 exp ethics/ OR exp experience/ OR exp social aspect/ OR exp personal experience/ OR exp wellbeing/ OR exp attitude/ OR exp public opinion/ OR exp legal aspect/ OR exp health belief/ OR exp health knowledge, attitudes, practice/ OR exp patient acceptance of health care/
- #4 (psycholog* OR social OR ethic* OR personal OR experienc* OR view* OR belie* OR wellbeing OR well-being OR well being OR attitude OR opinion* OR perspectives* OR legal* OR accept*).ti
- #5 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4)

PsycINFO (EBSCO)

- #1 TI (bloodspot* OR "guthrie test*" OR "blood spot*" OR "pku test*" OR "heel prick" OR (neonat* NEAR2 screen*) OR (newborn* NEAR2 screen*) OR (newborn* NEAR2 screen*))
- #2 AB (bloodspot* OR "guthrie test*" OR "blood spot*" OR "pku test*" OR "heel prick" OR (neonat* NEAR2 screen*) OR (newborn* NEAR2 screen*) OR (newborn* NEAR2 screen*))
- #3 TI (psycholog* OR social* OR ethic* OR personal OR experienc* OR view* OR belie* OR wellbeing OR well-being OR "well being" OR attitude OR opinion* OR perspectives* OR legal* OR accept*)
- #4 AB (psycholog* OR social* OR ethic* OR personal OR experienc* OR view* OR belie* OR wellbeing OR well-being OR "well being" OR attitude OR opinion* OR perspectives* OR legal* OR accept*)
- #5 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4)

CINAHL Complete (EBSCO)

- #1 TI (bloodspot* OR "guthrie test*" OR "blood spot*" OR "pku test*" OR "heel prick" OR (neonat* NEAR2 screen*) OR (newborn* NEAR2 screen*) OR (newborn* NEAR2 screen*))
- #2 AB (bloodspot* OR "guthrie test*" OR "blood spot*" OR "pku test*" OR "heel prick" OR (neonat* NEAR2 screen*) OR (newborn* NEAR2 screen*) OR (newborn* NEAR2 screen*))
- #3 TI (psycholog* OR social* OR ethic* OR personal OR experienc* OR view* OR belie* OR wellbeing OR well-being OR "well being" OR attitude OR opinion* OR perspectives* OR legal* OR accept*)
- #4 AB (psycholog* OR social* OR ethic* OR personal OR experienc* OR view* OR belie* OR wellbeing OR well-being OR "well being" OR attitude OR opinion* OR perspectives* OR legal* OR accept*)
- #5 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4)

Social Sciences Abstracts (EBSCO)

- #1 TI (bloodspot* OR "guthrie test*" OR "blood spot*" OR "pku test*" OR "heel prick" OR (neonat* NEAR2 screen*) OR (newborn* NEAR2 screen*) OR (newborn* NEAR2 screen*))
- #2 AB (bloodspot* OR "guthrie test*" OR "blood spot*" OR "pku test*" OR "heel prick" OR (neonat* NEAR2 screen*) OR (newborn* NEAR2 screen*) OR (newborn* NEAR2 screen*))
- #3 TI (psycholog* OR social* OR ethic* OR personal OR experienc* OR view* OR belie* OR wellbeing OR well-being OR "well being" OR attitude OR opinion* OR perspectives* OR legal* OR accept*)

- #4 AB (psycholog* OR social* OR ethic* OR personal OR experienc* OR view* OR belie* OR wellbeing OR well-being OR "well being" OR attitude OR opinion* OR perspectives* OR legal* OR accept*)
- #5 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4)

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

- #1 (bloodspot* OR guthrie test* OR blood spot* OR pku test* OR heel prick OR (neonat* ADJ2 screen*) OR (newborn* ADJ2 screen*) OR (new-born* ADJ2 screen*)).ti,ab
- #2 (psycholog* OR social OR ethic* OR personal OR experienc* OR view* OR belie* OR wellbeing OR well-being OR well being OR attitude OR opinion* OR perspectives* OR legal* OR accept*).ti,ab
- #3 #1 AND #2

Stratégie de repérage de la littérature grise

Limites : 2000 – 2018; anglais et français

Sites d'organisations qui ont publié des rapports 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

<https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines>

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

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

Health Quality Ontario (HQO)

<https://www.hqontario.ca/Evidence-to-Improve-Care>

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/>

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)

<https://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

https://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

<https://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)

<https://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://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.chu-rouen.fr/cismef/>

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

https://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*

<https://www.albertahealthservices.ca/info/Page9014.aspx>

BC – Health

<https://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)

<https://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/sites/default/files/mnsp/disorder_list_en.pdf

McMaster Health Forum

<https://www.mcmasterforum.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)

<https://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)

<https://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://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=neoscreen0>

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

<https://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 – Santé publique France

<https://www.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-precoce/>

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

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

Royaume-Uni – Newborn Bloodspot Screening Wales

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

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)

<https://clsi.org>

International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

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

Orphanet

<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR>

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-biologie-medicale>

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>

États-Unis

Mayo Medical Laboratories

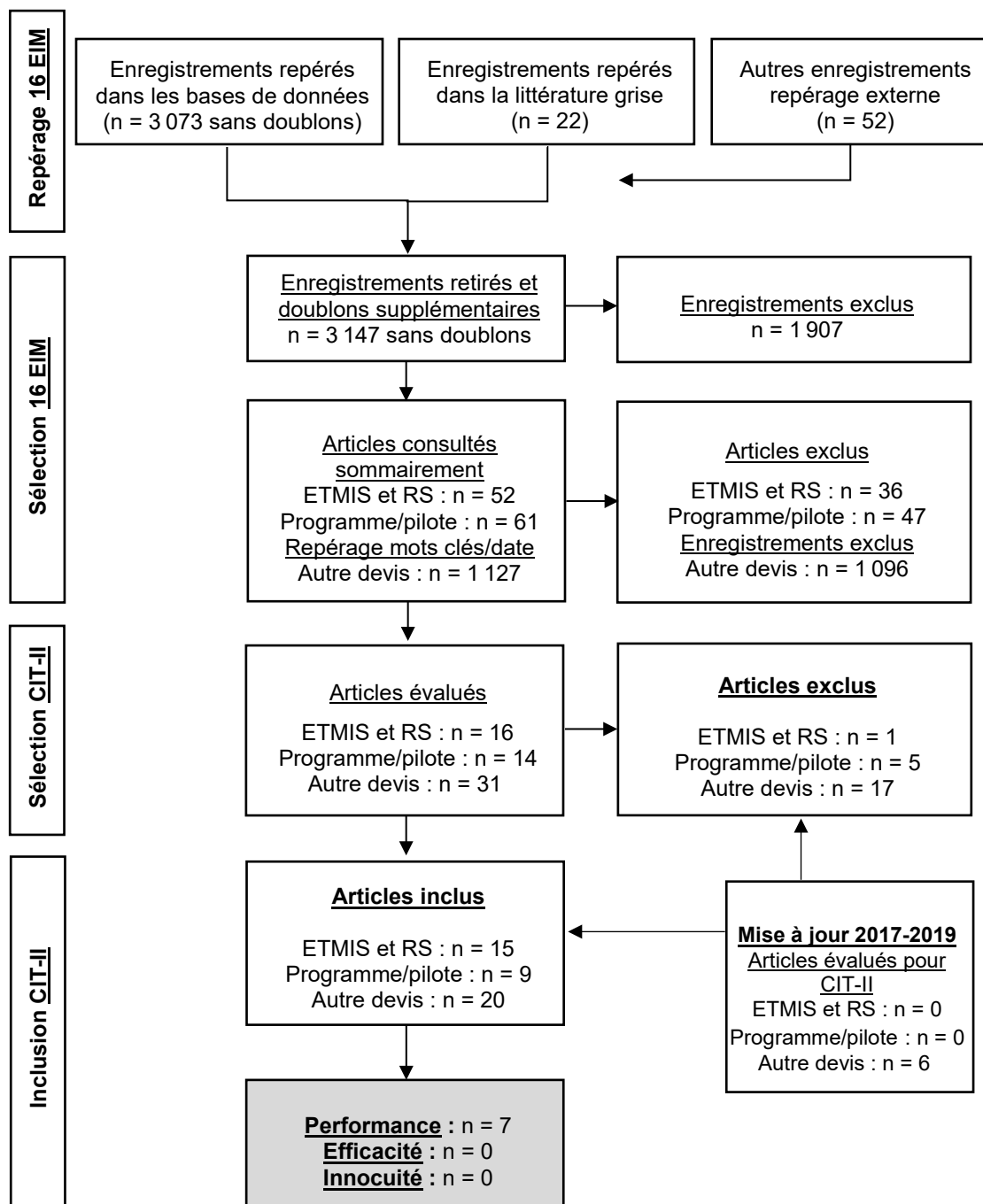
<https://www.mayocliniclabs.com/index.html>

ANNEXE B

Processus de sélection de la littérature pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage de la CIT-II

Années incluses dans le repérage :

1^{er} janvier 2000 au 31 mars 2017, mise à jour en janvier 2019



ANNEXE C

Moment opportun du test de dépistage néonatal

Tableau C-1 Âge à l'apparition des symptômes et âge au diagnostic de patients NICCD

Étude Pays/registre	Mode de repérage	Âge moyen à l'apparition des symptômes (n)	Âge moyen au diagnostic (n) [Délai moyen]	Âge moyen au dernier suivi médical
Posset <i>et al.</i> , 2019 UCDC	Sympt. : 1 DN : 2	médiane de 106 j (2) Asympt. (1)	365 jours (1) [183 jours] Asympt. : 7 jours (1)	médiane : 5,8 ans
Han <i>et al.</i> , 2015 Chine	Sympt. : 121	≤ 28 j (12) > 28 jr (109) médiane : 3 mois (121)	n.r.	n.r.
Huang <i>et al.</i> , 2012 Chine	Sympt. : 5	n.r.	2-4 mois (5)	n.r.
Hutchin <i>et al.</i> , 2009 Royaume-Uni	Sympt. : 2	<i>8 jr (2)</i>	<i>1,8 mois (2)</i>	<i>3,6 ans</i>
Song <i>et al.</i> , 2009 Chine	Sympt. : 13	15 jr (13)	318 jours (13) [~300 jours]	> 6 mois
Ko <i>et al.</i> , 2007a Corée	Sympt. : 1 DN : 3	<i>64 jr (4)</i>	n.r.	<i>1,7 an</i>
Ko <i>et al.</i> , 2007b Corée	Sympt. : 3	4,3 mois (3)	9,0 mois (3)	1,5 an
Ohura <i>et al.</i> , 2007 [†] Japon	DN : 75 (dont 45 FN)	45 FN : ≤ 28 jours : n.r. (1) > 28 jours : <i>2,4 mois (44)</i>	30 VP : ≤ 28 jours	n.r.

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

† Ko et ses collaborateurs [2007a] ont aussi rapporté deux cas de CTLN2 diagnostiqués à l'âge de 28 ans et de 37 ans. Ils ne sont pas considérés dans le tableau.

‡ Ohura et ses collaborateurs [2007] ont rapporté les résultats de 75 nouveau-nés qui ont participé au dépistage néonatal. Le programme de dépistage néonatal ne comprend pas la CIT-II. Trente nouveau-nés ont été repérés à cause de l'élévation de marqueurs non spécifiques à la CIT-II. Les quarante-cinq autres cas étaient des faux négatifs qui ont été repérés à la suite de l'apparition de symptômes. Les auteurs n'ont pas rapporté l'âge moyen à l'apparition des symptômes des 30 cas repérés par le dépistage néonatal, ni l'âge moyen au diagnostic des 45 faux négatifs.

Sigle et abréviations : Asymp. : asymptomatique; DN : dépistage néonatal; FN : faux négatif; n : nombre; n.r. : non rapporté; Sympt. : symptomatique; UCDC : Urea Cycle Disorders Consortium.

ANNEXE D

Description des études primaires et des résultats du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la CIT-II

Étude Pays (région)	Période Nombre de participants au dépistage	Âge au prélèvement	Tests de dépistage et tests diagnostiques		Résultats des tests de dépistage et tests diagnostiques			
			Marqueurs ciblés	Démarches à compléter pour une référence et un diagnostic	Patients référés	Vrais positifs	Faux négatifs	Faux positifs
Al-Jasmi <i>et al.</i> , 2016 Émirats arabes unis	Programme : 2013-2014 n = 68 583	2 j	Cit ≥ 40 µmol/l	n.r.	2	1	n.r.	1
Lim <i>et al.</i> , 2014 Singapour	Pilote : 2006-2010 Programme : 2010-2014 n = 177 267	> 1 j	Cit ≥ 40 µmol/l Cit/Phénylalanine > 0,55 Cit/Arginine > 5,0	Si > VS en 2 essais, 2 ^e prélèvement possible	6	1	3*	5
Wang <i>et al.</i> , 2013 Taiwan	Programme 1 (période de 9 mois, n.r.) n = 14 000 Programme 2 (n.r.) n = 32 699	n.r.	Programme 1 : Cit (> 19,5 µmol/l), galactose, méthionine, tyrosine Programme 2 : Cit (> 13 µmol/l), galactose, méthionine, tyrosine	Si > VS pour 2 essais, test de 2 ^e intention : analyse génétique	9	2	n.r.	7
Niu <i>et al.</i> , 2010 Taiwan	Programme : 2000-2006 n = 592 717	1-3 j	Cit ≥ 40-45 µmol/l	Cit ≥ 80 µmol/l Ammoniaque/ ADN	26	10	1	16
La Marca <i>et al.</i> , 2008 Italie (Toscane)	Pilote : 2002-2004 Programme : 2004-2008 n = 160 000	2-3 j	Cit ≥ 25 µmol/l	Si > VS, 2 ^e analyse AAP/AOU	n.r.	1	n.r.	n.r.
Wilcken <i>et al.</i> , 2003 Australie (Nouvelles-Galles du Sud)	Programme : 1998-2002 n = 362 000	2-3 j	n.r.	≥ VS pour 1 ou 2 essais	n.r.	1	0	0
Shigematsu <i>et al.</i> , 2002 Japon	Pilot : 1997-2001 n = 102 200	5-6 j	Cit ≥ 50 µmol/l	n.r.	n.r.	2	n.r.	n.r.

Nombres en italique : nombres calculés par l'INESSS à partir de l'information disponible dans l'étude. *Un des cas est parent avec le cas repéré par dépistage néonatal.

Sigles et abréviations : AAP : acides aminés plasmatiques; ADN : acide désoxyribonucléique; AOU : acides organiques urinaires; Cit : Citrulline; n : nombre; n.r. : non rapporté; VS : valeur seuil.

*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

