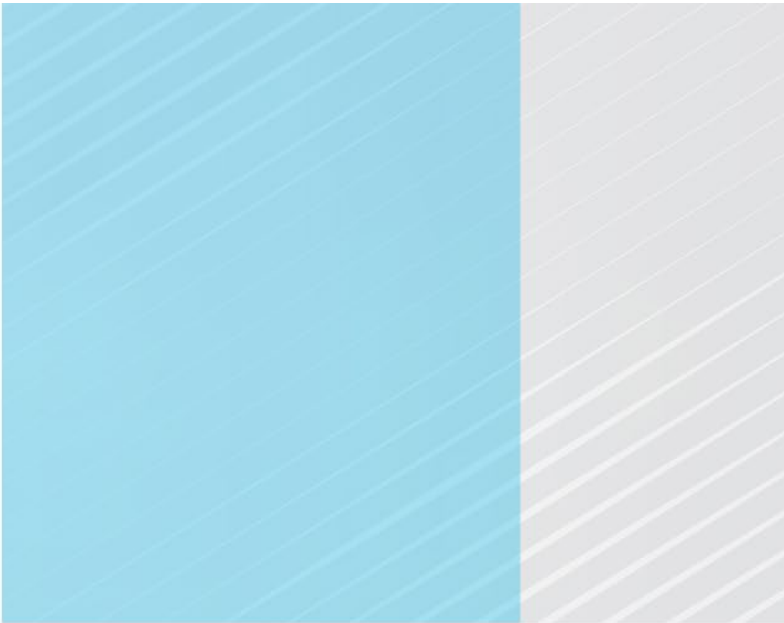


AVIS

Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem de l'hyperargininémie (ARG1)

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 l'hyperargininémie (ARG1)

Rédigé par

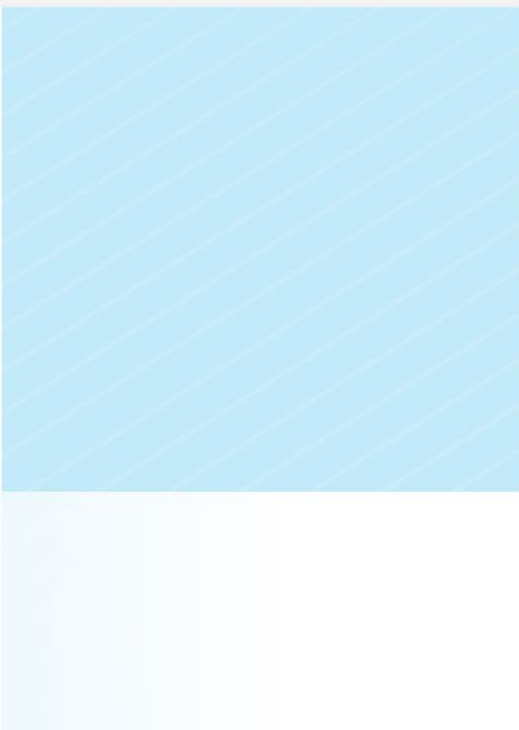
Maryse St-Louis
Ingeborg Blancquaert
Julie Brunet
Nathalie Girard

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 22 novembre 2018.

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

Membres de l'équipe de projet

Auteures

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

Coordonnatrice scientifique

Mélanie Martin, Ph. D.

Directrice

Michèle de Guise, M.D., FRCPC

Repérage d'information scientifique

Caroline Dion, M.B.S.I., *bibl. prof.*
Mathieu Plamondon, M.S.I.
Lysane St-Amour, M.B.S.I.
Julien Chevrier, M.S.I.
Flavie Jouandon, *tech. doc.*

Soutien administratif

Jacinthe Clusiau

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 978-2-550-84954-4 (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 l'hyperargininémie (ARG1). Rapport rédigé par Maryse St-Louis, Ingeborg Blancquaert, Julie Brunet et Nathalie Girard. Québec, Qc : INESSS; 2019. 53 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, 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, ajointe 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, ScD, 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 la recommandation ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	III
SIGLES, ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS	V
GLOSSAIRE	VII
INTRODUCTION	1
1. MÉTHODOLOGIE	2
1.1. Questions d'évaluation	2
1.1.1. Question principale	2
1.1.2. Questions spécifiques	2
1.2. Modèle conceptuel d'un programme de dépistage néonatal	2
1.3. Recherche documentaire	2
1.3.1. Type de revue de la littérature	2
1.3.2. Stratégie de repérage de la littérature scientifique	3
1.3.3. Stratégie de repérage de la littérature grise.....	3
1.3.4. Critères de sélection de la littérature scientifique et grise	4
1.4. Analyse des données scientifiques	5
1.4.1. Calcul des indicateurs de performance.....	5
1.4.2. Collecte de données contextuelles et expérientielles	5
1.4.3. Validation scientifique	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	7
2.3. Présentation clinique	9
2.4. Moment de l'apparition des premiers symptômes.....	9
2.5. Pronostic.....	10
3. PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE NÉONATAL	12
3.1. Sensibilité et spécificité	12
3.2. Taux de référence et taux de détection.....	13
3.3. Valeur prédictive positive, faux positifs et découvertes fortuites.....	14
4. MODALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES	16
4.1. Modalités diagnostiques	16
4.2. Modalités de traitement et de suivi	16
5. EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL	18
6. INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL.....	20

7. STATUT DU DÉPISTAGE NÉONATAL DANS LES PAYS INDUSTRIALISÉS	21
DISCUSSION.....	22
DÉLIBÉRATION ET RECOMMANDATION.....	26
RÉFÉRENCES	28
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 l'ARG1	49
ANNEXE C Moment opportun du dépistage néonatal	50
ANNEXE D Description des études primaires et des résultats du test de dépistage néonatal par MS/MS de l'ARG1	53

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 l'ARG1	4
Tableau 2	Sensibilité et spécificité du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de l'ARG1 ..	13
Tableau 3	Taux de référence et de détection du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de l'ARG1	14
Tableau 4	Valeur prédictive positive du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de l'ARG1	15
Tableau 5	Spasticité et retard de développement selon le mode de diagnostic.....	19

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 l'hyperargininémie (ARG1) par MS/MS.

Cette maladie autosomique récessive est un trouble du métabolisme du cycle de l'urée qui est responsable de la détoxification de l'azote. La prévalence à la naissance serait de moins de un cas pour un million de nouveau-nés. Au Québec, quatre cas d'ARG1 ont été repérés par le dépistage néonatal urinaire entre 1973 et 2006, alors que cinq patients étaient inscrits au Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires selon le rapport annuel 2016-2017. Une récente recension a dénombré 37 cas dans le monde.

L'hyperammoniémie, caractéristique des maladies du cycle de l'urée, est rarement présente, quoique quelques cas d'hyperammoniémie récurrente ont été rapportés chez les patients atteints d'ARG1. Les symptômes apparaissent généralement vers l'âge de 2 à 4 ans; seuls quelques cas de forme néonatale ont été décrits. Le moment de l'apparition des symptômes rapporté dans les études basées sur des registres de patients indique qu'environ 5 % des cas présentaient des symptômes avant 15 jours de vie contre près de 80 % pendant la période postnéonatale. Les principaux symptômes incluaient un ralentissement de la croissance et du développement cognitif ainsi qu'une diplégie spastique.

L'histoire naturelle de la maladie et le pronostic sous traitement des individus atteints ne font pas consensus. Quelques décès pendant la petite enfance ont été rapportés. Certains auteurs ont affirmé que les patients sous traitement étaient généralement asymptomatiques, à condition que l'adhérence à la diète soit stricte et que la concentration d'arginine soit bien contrôlée; d'autres auteurs ont soutenu que la stabilisation ou l'amélioration de la pathologie neurologique sous traitement demeure incertaine.

Les études retenues pour évaluer la performance du test de dépistage de l'ARG1 ont été menées auprès d'environ 100 000 à 353 500 nouveau-nés participants. L'augmentation de la concentration d'arginine a été le principal marqueur du dépistage, mais la valeur seuil a varié. Le ratio arginine/ornithine a aussi été employé comme marqueur secondaire. Globalement, 6 vrais positifs parmi 69 nouveau-nés orientés vers des services spécialisés pour les démarches diagnostiques ont été repérés sur un total de 1,3 million de nouveau-nés qui ont participé au dépistage. La sensibilité du test a été estimée à 100 %, alors que la spécificité a varié de 99,965 % à 100 %. Le taux de référence a quant à lui varié entre 0,32 et 37 nouveau-nés pour 100 000 participants au dépistage. Le taux de détection a varié entre environ 1 cas pour 50 000 et 1 cas pour 354 000 nouveau-nés. La valeur prédictive positive s'est échelonnée de 0 % à 100 %. Une imprécision importante entourant les estimations de sensibilité et de valeur prédictive positive a été observée. Par ailleurs, dans la plupart des études, les prélèvements ont été faits plus tardivement qu'au Québec. Or, il est possible que la concentration d'arginine des patients atteints d'ARG1 chevauche les valeurs normales à l'âge de 2 à 3 jours de vie alors qu'au Québec plus de 90 % des prélèvements sanguins sont effectués entre 24 et 48 heures de vie.

Les marqueurs diagnostiques de l'ARG1 sont une augmentation du niveau de l'arginine plasmatique et de l'acide orotique urinaire. Des analyses génétiques et la mesure de l'activité enzymatique de l'arginase érythrocytaire peuvent être utilisées pour confirmer le diagnostic.

Le traitement de l'ARG1 vise le maintien de la concentration de l'arginine à un niveau sécuritaire par l'ajustement de la diète, l'ajout de suppléments et l'administration d'agents épurateurs d'azote. Des lignes directrices ont été élaborées concernant 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. Un suivi périodique de différents marqueurs biochimiques ainsi que du développement physique, neurologique et de la performance scolaire est recommandé. La spasticité progressive pourrait mener à des injections de la toxine du botulisme ou à des chirurgies orthopédiques.

Une étude, basée sur des données de registre, laisse entrevoir la possibilité d'un meilleur pronostic sur le plan de la mobilité chez les enfants repérés par dépistage néonatal que chez les patients atteints qui n'ont pas été repérés par dépistage néonatal, mais les résultats ne sont pas statistiquement significatifs. Les auteurs insistent sur l'importance de mener des études de plus grande taille et avec un suivi plus long. Par conséquent, les données scientifiques sont insuffisantes pour se prononcer sur l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal sanguin de l'ARG1 par MS/MS.

Le dépistage néonatal sanguin de l'ARG1 est réalisé par MS/MS dans quelques pays ou provinces. Au Canada, la Saskatchewan et le Manitoba offrent ce dépistage. Les avis semblent partagés à propos de la pertinence du dépistage néonatal de l'ARG1, puisque certains pays, comme le Danemark, ont retiré l'ARG1 de leur programme, alors que d'autres semblent envisager son ajout à leur programme de dépistage néonatal.

SUMMARY

Relevance of tandem mass spectrometry-based newborn blood spot screening for hyperargininemia (ARG1)

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 hyperargininemia (ARG1).

This autosomal recessive disease is a disorder of the urea cycle, which is responsible for nitrogen detoxification. The birth prevalence is reportedly less than one case per million births. In Québec, four cases of ARG1 were identified by urinary neonatal screening between 1973 and 2006, and five patients were enrolled in the Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires, according to its 2016-2017 annual report. A recent review found 37 cases worldwide.

Hyperammonemia, which is characteristic for urea cycle disorders, is rarely present, although a few cases of recurrent hyperammonemia have been reported in patients with ARG1. The symptoms usually appear around the age of 2 to 4 years. Only a few cases with neonatal onset of symptoms have been described. According to the patient registry studies that provide information on age at onset of symptoms, approximately 5% of cases experienced symptoms before 15 days of age compared to nearly 80% during the post-neonatal period. The main symptoms included a slowing down of growth and cognitive development, and spastic diplegia.

There is no consensus as to the natural history of the disorder or to the prognosis under therapy of affected individuals. A few early childhood deaths have been reported. Some authors argue that patients who are treated are generally asymptomatic, provided that strict dietary adherence is exercised, and that the arginine concentration is well controlled, while others maintain that stabilization or improvement of the neurological problems remains uncertain despite treatment.

The studies retrieved in order to evaluate the performance of the ARG1 screening test involved approximately 100,000 to 353,500 participating newborns. An increased arginine concentration was the main marker for MS/MS-based screening, but the

threshold values varied. The arginine/ornithine ratio was used as a secondary marker. Overall, 6 true positives were identified among 69 newborns referred to specialized services for diagnostic workup out of a total of 1.3 million screened newborns. The test's sensitivity was estimated at 100%, and its specificity ranged from 99.965% to 100%. As for the referral rate, it varied from 0.32 to 37 newborns per 100,000 participants. The detection rate ranged from about 1 case in 50,000 to 1 case in 354,000 newborns. The positive predictive value ranged from 0% to 100%. There was significant imprecision around the sensitivity and positive predictive value estimates. In addition, in most studies, samples were collected at a later age than in Québec. In fact, it is possible that the arginine concentration in patients with ARG1 overlaps with the normal values at 2 to 3 days of age, while in Québec, more than 90% of blood samples are obtained between 24 and 48 hours of age.

The diagnostic markers for ARG1 are increased plasma arginine and urinary orotic acid levels. Genetic analyses and the measurement of erythrocyte arginase enzyme activity can be used to confirm the diagnosis.

The goal of treatment is to maintain the arginine concentration at a safe level by adjusting the diet and prescribing supplements and nitrogen scavengers. Guidelines have been developed for the management of urea cycle disorders, both for the treatment of acute hyperammonemia and for long-term treatment and follow-up. Periodically monitoring different biochemical markers and the child's physical and neurological development and school performance is recommended. Progressive spasticity could lead to injections of botulinum toxin or orthopedic surgery.

A registry data study suggests that children who are identified by neonatal screening may have a better prognosis in terms of mobility than affected children whose diagnosis was established following onset of symptoms, but these results are not statistically significant. The authors emphasize the importance of conducting larger studies with a longer follow-up. Therefore, the scientific evidence is insufficient for ruling on the efficacy and safety of MS/MS-based newborn blood spot screening for ARG1. Neonatal blood spot screening for ARG1 is performed by MS/MS in a few jurisdictions. In Canada, it is offered in Saskatchewan and Manitoba. Opinions seem to be divided regarding the relevance of neonatal ARG1 screening, as some countries, such as Denmark, removed ARG1 from their programs, while others seem to be considering adding it to their neonatal screening programs.

SIGLES, ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS

AAP	Acides aminés plasmatiques
AAU	Acides aminés urinaires
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
ADN	Acide désoxyribonucléique
AETMIS	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
AF	Antécédents familiaux
AOU	Acides organiques urinaires
ARG1	Argininémie ou hyperargininémie ou déficit en arginase 1
<i>ARG1</i>	Gène codant pour l'arginase
Asympt.	Asymptomatique
DN	Dépistage néonatal
EIM	Erreur innée du métabolisme
E-IMD	European registry and network for Intoxication types of Metabolic Diseases
ETMIS	Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
FN	Faux négatif
FP	Faux positif
HF	Histoire familiale
IC95%	Intervalle de confiance à 95 %
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
MS/MS	Spectrométrie de masse en tandem
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
OR	Rapport de cotes (<i>odds ratio</i>)
ORa	Rapport de cotes ajusté pour l'âge
PAQTMMH	Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires
PQDNSU	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire
QI	Quotient intellectuel
RS	Revue systématique
Sympt.	Symptomatique
TDAH	Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité
UCDC	Urea Cycle Disorders Consortium

VN	Vrai négatif
VP	Vrai positif
VPP	Valeur prédictive positive
VS	Valeur seuil

GLOSSAIRE

Allèles

Formes alternatives d'un gène, qui diffèrent par la séquence des nucléotides qui composent l'ADN.

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 pour un ou plusieurs gènes spécifiques.

Hémodiafiltration

Méthode de circulation extrarénale qui permet l'épuration du sang par un processus combinant le transport diffusif (osmose) et convectif (pression) à travers une membrane de filtration pour permettre l'élimination des toxines urémiques de petite, moyenne et grande taille.

Hétérozygote

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

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.

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 [Saudubray *et al.*, 2016]. 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 de 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 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, 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 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 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 l'hyperargininémie (ARG1) 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 [GA1]).

1. MÉTHODOLOGIE

1.1. Questions d'évaluation

1.1.1. Question principale

Est-ce que le dépistage néonatal sanguin de l'ARG1 par MS/MS est pertinent?

1.1.2. Questions spécifiques

1. Quelle est la problématique de santé entourant l'ARG1, notamment au Québec?
2. Est-ce possible de repérer précocement les patients atteints d'ARG1 et d'intervenir plus efficacement qu'en l'absence de dépistage, et de façon sécuritaire?
 - a. Est-ce que le test de dépistage de l'ARG1 est performant?
 - b. Est-ce que le dépistage de l'ARG1 est efficace?
 - c. Est-ce que le dépistage de l'ARG1 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 minimiser les risques associés au dépistage de l'ARG1?

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 la MS/MS à partir d'échantillons sanguins (adaptée de [MSSS, 2016]).

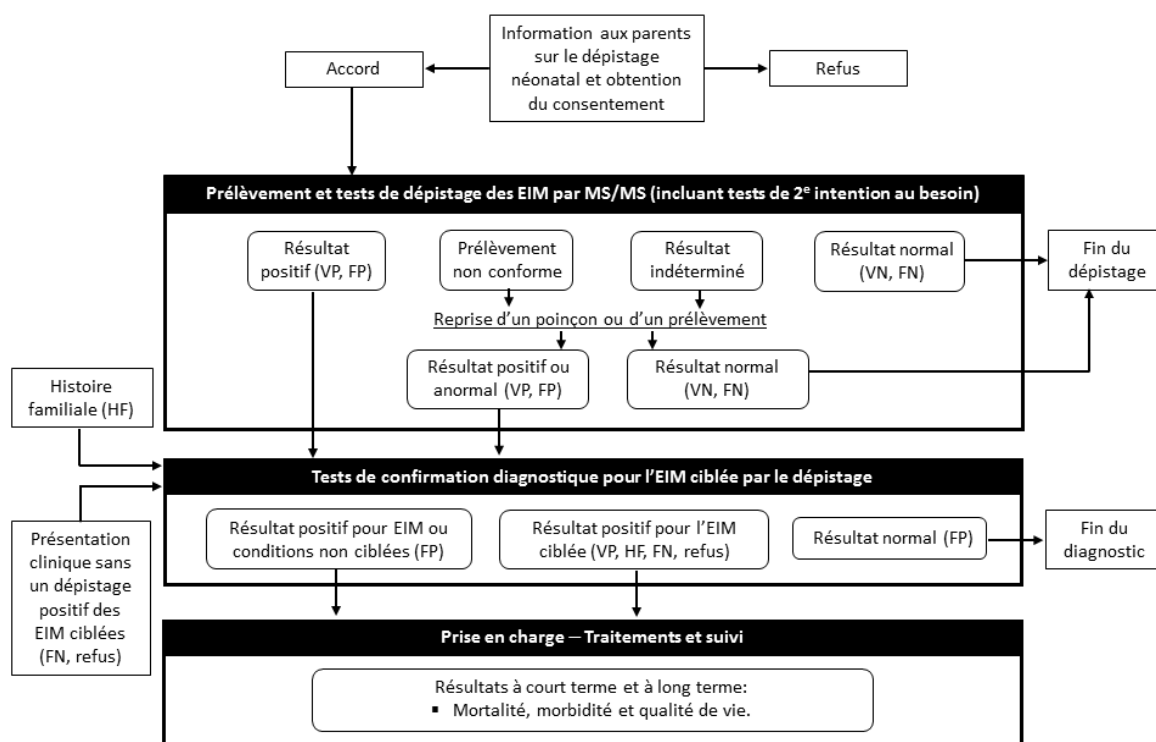
1.3. Recherche documentaire

1.3.1. 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 l'ARG1 et des publications québécoises ont servi pour répondre à la question 1 portant sur la problématique de santé.

Une recherche exhaustive de la littérature scientifique et grise a été effectuée pour répondre à la question 2 portant sur la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal de l'ARG1. 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 [MSSS, 2016].

Abréviations : FN : faux négatif; FP : faux positif; HF : histoire familiale; VN : vrai négatif; VP : vrai positif.

1.3.2. 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. 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](#).

La dernière mise à jour de ces stratégies de recherche a été effectuée en janvier 2019.

1.3.3. 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](#).

1.3.4. Critères de sélection de la littérature scientifique et grise

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.

La 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 l'ARG1 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 d'ARG1. 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 l'ARG1

Paramètres	Performance test	Efficacité dépistage	Innocuité dépistage
Population	Nouveau-nés âgés de < 28 jours lors du prélèvement sanguin		
Intervention	Test de dépistage néonatal pour l'ARG1 par la MS/MS avec sang séché	Démarches de dépistage, de confirmation diagnostique, de suivi et de traitement pour l'ARG1	
Comparateur	Tests de confirmation diagnostique pour l'ARG1	Démarches de confirmation diagnostique, de suivi et de traitement en l'absence d'un dépistage positif pour l'ARG1	
Résultats	- Indicateurs de performance - Moment opportun du test de dépistage	- Mortalité - Morbidité - Qualité de vie	- 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		
Contexte	Dépistage néonatal de l'ARG1 via un programme, un projet pilote ou un projet de recherche		

Une professionnelle scientifique a sélectionné les publications et extrait les données scientifiques sur 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

Compte tenu du peu de données scientifiques portant sur l'ARG1, toutes les études présentant des éléments propres à la maladie ont été consultées. Le processus de sélection de la littérature pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité de l'ARG1 est présenté à l'[annexe B](#). De nouvelles recherches de la littérature scientifique ont été faites, couvrant les années 1980 à 2000, pour élargir le nombre de cas cliniques rapportés et trouver des données propres au Québec.

1.4.1. Calcul des indicateurs de performance

L'ensemble des indicateurs rapportés ont été calculés par l'INESSS à partir de l'information disponible dans les études primaires (présentés en italique dans les tableaux). 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.

1.4.2. 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 à l'occasion des rencontres du comité consultatif et du Comité ministériel du PQDNSU ainsi que 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 réalisée auprès du Regroupement québécois des maladies orphelines (la présidente et directrice générale et l'agent d'information; octobre 2018).

1.4.3. 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 en

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 données 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 systématiquement été 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 ont également été abordés de même 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 (octobre 2018) et du Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques (novembre 2018).

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 avis font appel à différentes modalités, en accord avec les codes d'éthique applicables, pour assurer l'intégrité des travaux d'évaluation menés et de la recommandation formulée. Les membres des groupes de travail ont eu à déclarer les intérêts personnels qui pouvaient les placer dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts, qu'ils soient commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres. Ils ont également eu à déclarer les différentes activités professionnelles ou les rôles qui pouvaient les placer dans une situation propice au développement de conflits de rôles.

Les déclarations remplies par les collaborateurs pour cet avis 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

Plus de vingt sources d'information ont été consultées pour documenter la problématique de santé de l'hyperargininémie² (ARG1), dont le chapitre portant sur les maladies du cycle de l'urée du livre *Inborn Metabolic Diseases* de Saudubray [Häberle et Rubio, 2016], les sites Web d'Orphanet [2018] et de l'OMIM [2016], des lignes directrices pour la prise en charge des patients atteints de maladies du cycle de l'urée [Häberle *et al.*, 2019; Häberle *et al.*, 2012], un rapport de l'American College of Medical Genetics and Genomics [2006], une revue de Wong et ses collaborateurs [2014] tirée de *GeneReviews*, une étude d'évaluation des programmes de dépistage néonatal aux États-Unis [Therrell *et al.*, 2017], des études et séries de cas [King *et al.*, 2016; Posset *et al.*, 2016; Jain-Ghai *et al.*, 2011] ainsi que des données spécifiques au Québec [INESSS, 2013; Auray-Blais *et al.*, 2007; Auray-Blais *et al.*, 2003].

2.1. Étiologie

L'ARG1 est un trouble du métabolisme du cycle de l'urée qui est responsable de la détoxification de l'azote³. Il se transmet de manière autosomique récessive. La maladie résulte d'un défaut de l'arginase, une enzyme qui hydrolyse l'arginine en urée et en ornithine, dernière étape du cycle de l'urée (figure 2) [Häberle et Rubio, 2016]. Plusieurs variants génétiques ont été identifiés dans le gène *ARG1* (6q23.2) [LOVD3, 2018; NCBI, 2018]. Aucune corrélation apparente entre le génotype et la sévérité de l'atteinte n'a été démontrée [Wong *et al.*, 2014].

Selon Uchino et ses collaborateurs [1995], deux cas québécois ont fait l'objet d'une analyse génétique du gène de l'arginase. Un variant génétique, c.57+1G>A⁴, a été trouvé dans trois des quatre allèles. Le quatrième allèle avait un variant génétique faux sens, p.G138V⁵.

2.2. Épidémiologie

L'ARG1 compte pour 3 % des maladies du cycle de l'urée [Häberle et Rubio, 2016]. Les estimations de prévalence à la naissance varient de 1 cas pour 350 000 à 1 cas pour 1 119 500 [Orphanet, 2018; Therrell *et al.*, 2017; Wong *et al.*, 2014]. Toutefois, certains auteurs croient que la prévalence pourrait être sous-estimée en raison du manque de spécificité des symptômes [NORD, 2018; Häberle *et al.*, 2012].

² D'autres termes sont employés pour désigner la maladie, soit l'argininémie ou le déficit en arginase 1.

³ Références multiples : OMIM, n° 207800, ORPHA : 90 [Orphanet, 2018; OMIM, 2016].

⁴ Le variant génétique a été rapporté sous cette forme par les auteurs : 57+1G>A [Uchino *et al.*, 1995].

⁵ Le variant génétique a été rapporté sous cette forme par les auteurs : G138V [Uchino *et al.*, 1995]. Un variant génétique faux sens cause le remplacement d'un acide aminé par un autre dans la protéine.

Figure 2 Cycle de l'urée

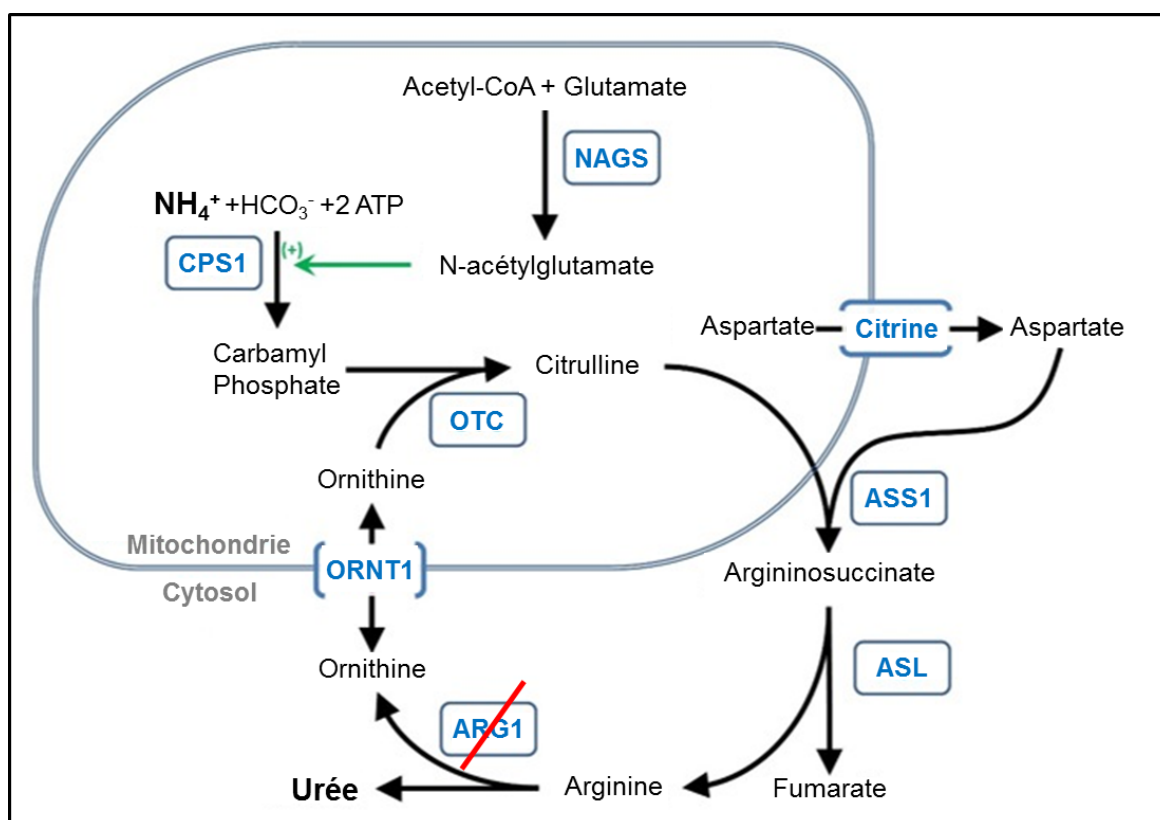


Figure adaptée de *GeneReviews* [Ah Mew *et al.*, 2017]. L'arginase (ARG1) est indiquée par un trait rouge oblique.

Source : <http://www.genereviews.org/>; © 1993-2018 University of Washington.

Le premier cas d'ARG1 a été décrit en 1969 chez une petite fille dont deux jeunes sœurs ont par la suite reçu le même diagnostic [Schlune *et al.*, 2015]. Des cas d'ARG1 ont été rapportés plus particulièrement chez les Japonais, les Portugais et les Canadiens francophones [Schlune *et al.*, 2015; Wong *et al.*, 2014].

Au Québec, le premier cas clinique d'ARG1 a été décrit par Qureshi et ses collaborateurs en 1981. Il s'agissait d'une adolescente de 14 ans souffrant d'une déficience intellectuelle [Qureshi *et al.*, 1981], alors que le premier cas d'ARG1 repéré par le programme de dépistage néonatal urinaire a été rapporté en 1983 [Qureshi *et al.*, 1983]. Dans cette dernière étude, les auteurs ont mentionné la possibilité d'un effet fondateur. Auray-Blais et ses collaborateurs [2003] ont rapporté trois cas d'ARG1 repérés par le dépistage néonatal entre 1973 et 2001⁶. Un quatrième cas a été rapporté entre 2001 et 2006 [Auray-Blais *et al.*, 2007]. Selon le rapport annuel 2016-2017, cinq patients, dont deux étaient âgés de moins de 18 ans, étaient inscrits au Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH) [2017].

⁶ Le cas rapporté par Qureshi et ses collaborateurs [1983] est probablement inclus dans ce nombre.

2.3. Présentation clinique

La naissance et la très petite enfance sont habituellement normales pour les patients atteints d'ARG1 [Wong *et al.*, 2014]. Quelques cas de forme néonatale ont cependant été décrits. Les principaux symptômes de la forme néonatale sont les suivants : somnolence, hépatomégalie, cholestase néonatale, convulsions et œdème cérébral pouvant mener au décès [Schlune *et al.*, 2015; Picker *et al.*, 2003]. Les décompensations métaboliques sont rares chez les patients atteints d'ARG1 [Häberle *et al.*, 2012].

Quant aux patients qui développent des symptômes plus tardivement, ces derniers sont variables et incluent un ralentissement de la croissance et du développement cognitif de même qu'une diplégie spastique [Häberle et Rubio, 2016; Wong *et al.*, 2014]. Cette diplégie est une caractéristique de l'ARG1 et du syndrome du triple H, un autre désordre du cycle de l'urée et de l'ornithine [Häberle *et al.*, 2012]. Une microcéphalie et des convulsions sont fréquemment observées. Une encéphalopathie postopératoire se produit souvent chez les patients plus âgés [Wong *et al.*, 2014]. Quelques personnes ont présenté des lésions hépatiques (coagulopathie, hépatomégalie, cirrhose) [Therrell *et al.*, 2017; Crombez et Cederbaum, 2005], et d'autres étaient épileptiques [Häberle et Rubio, 2016].

L'hyperammoniémie, caractéristique des maladies du cycle de l'urée, est rarement présente dans les cas d'ARG1 en période néonatale [Häberle et Rubio, 2016; Häberle *et al.*, 2012]. Elle se manifeste généralement à un âge plus avancé et elle est souvent moins sévère que celle observée chez les sujets atteints d'autres maladies du cycle de l'urée [Jain-Ghai *et al.*, 2011; ACMG, 2006]. Dans une étude multicentrique menée aux États-Unis, Summar et ses collaborateurs [2008] ont dénombré deux cas d'ARG1, chez des patients âgés de 3 jours et de 19 ans, respectivement, parmi 260 patients atteints d'une maladie du cycle de l'urée qui avaient été hospitalisés pour un épisode d'hyperammoniémie. L'hyperammoniémie plus tardive pourrait être causée par un jeûne associé à des infections mineures des voies respiratoires supérieures. La période menstruelle a coïncidé avec une hyperammoniémie sévère chez deux femmes atteintes d'ARG1 [Grody *et al.*, 1993].

Sans traitement, la maladie peut progresser vers une spasticité sévère, une perte de mobilité, une incontinence urinaire et fécale et une déficience intellectuelle sévère [Häberle et Rubio, 2016; Wong *et al.*, 2014].

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 apparaissent généralement vers 2 à 4 ans [Orphanet, 2018; Häberle et Rubio, 2016; Wong *et al.*, 2014; Häberle *et al.*, 2012]. Quelques exceptions ont été rapportées, dont deux cas d'ARG1 de forme néonatale repérés lors d'une revue systématique de la littérature couvrant les années de 1971 à 2016, réalisée par Hediger et ses collaborateurs [2018]. De plus, Jain-Ghai et ses collaborateurs [2011] ont décrit un

patient atteint d'ARG1 qui avait présenté des symptômes à six semaines de vie et quelques cas rapportés dans la littérature qui avaient présenté des symptômes entre 3 jours et 6 semaines⁷.

Posset et ses collaborateurs [2019] ont colligé les cas inscrits aux registres *Urea Cycle Disorders Consortium* (UCDC)⁸ et *European Registry and Network for Intoxication types of Metabolic Diseases* (E-IMD). Les auteurs ont rapporté 37 cas⁹. Dans l'ensemble, 63,3 % des patients ont reçu le diagnostic à la suite de l'apparition de symptômes, 24,2 % ont été repérés par dépistage néonatal et 12,1 % avaient des antécédents familiaux. Près de 15 % des patients repérés cliniquement ont présenté des symptômes pendant la période néonatale et environ 85 % en période postnéonatale (tableau C1, [annexe C](#)).

L'âge médian à l'apparition des symptômes chez deux patients qui ont développé des symptômes en période néonatale a été de 11 jours selon l'UCDC. Pour les patients dont les symptômes se sont développés en période postnéonatale, ceux-ci sont apparus à environ 2 ans, alors que l'âge médian au diagnostic a varié entre 3 ans et 3,6 ans selon les deux registres [Posset *et al.*, 2019].

2.5. Pronostic

L'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) a rapporté un manque de consensus entre les experts quant à l'histoire naturelle de la maladie et à l'évolution sous traitement des enfants atteints d'ARG1 [ACMG, 2006]. Waisbren et ses collaborateurs [2016] ont décrit des problèmes de mémoire et de motricité fine chez quelques patients atteints d'ARG1. Selon certains auteurs, la stabilisation ou l'amélioration de la pathologie neurologique sous traitement demeure incertaine [Therrell *et al.*, 2017; Crombez et Cederbaum, 2005]. Or, deux patients atteints d'ARG1 suivis en Espagne ne présentaient pas de troubles neurologiques [Martin-Hernandez *et al.*, 2014]. L'un avait été repéré par dépistage néonatal et l'autre cliniquement à la suite de l'apparition de symptômes à 2 jours de vie. Quelques décès ont été rapportés, dont deux en bas âge, à trois jours et à sept semaines de vie [Picker *et al.*, 2003].

Les patients chez qui l'ARG1 a été diagnostiquée et qui ont été traités depuis la naissance demeurent généralement asymptomatiques. Certains de ces patients ont été suivis pendant plus de 35 ans [Schlune *et al.*, 2015; Scaglia et Lee, 2006]. Par contre, le contrôle de la concentration plasmatique de l'arginine semble crucial pour l'amélioration de la condition médicale [Scaglia et Lee, 2006]. Pour y arriver, les patients atteints d'ARG1 doivent s'astreindre à une diète rigoureuse [Crombez et Cederbaum, 2005].

⁷ Ces derniers n'ont pas été comptabilisés dans l'étude de Hediger et ses collaborateurs [2018].

⁸ Les centres de Zurich et d'Heidelberg participent à l'UCDC. Dans le cadre de cette étude transatlantique, les données de ces deux centres ont été attribuées au groupe européen.

⁹ Pour permettre la comparaison, les données colligées ont couvert la même période que celles publiées par Posset et ses collaborateurs [2016]. Des disparités ont été notées en ce qui concerne la provenance des cas rapportés par les deux études ([annexe C](#)).

Résumé

L'ARG1 est une erreur innée du métabolisme du cycle de l'urée qui se transmet de façon autosomique récessive.

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

La prévalence à la naissance varie de 1 pour 350 000 à 1 pour 1 119 500.

Les manifestations cliniques sont variables; elles incluent un ralentissement de la croissance et du développement cognitif ainsi qu'une diplégie spastique.

Environ 5 % des patients atteints d'ARG1 ont présenté des symptômes avant 15 jours de vie, alors que près de 80 % des patients ont présenté des symptômes pendant la période postnéonatale.

Pour les patients qui ont développé des symptômes en période postnéonatale, l'âge à l'apparition des symptômes se situe autour de 2 ans, alors que l'âge médian au diagnostic a varié entre 3 ans et 3,6 ans.

Le pronostic varie de légers troubles du mouvement à une maladie incapacitante et une atteinte cognitive plus ou moins sévère.

3. PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE NÉONATAL

Le dépistage néonatal de l'ARG1 est généralement réalisé par MS/MS sur un échantillon sanguin prélevé entre 24 et 72 heures de vie. Deux études réalisées en Asie, deux en Europe et deux en Amérique du Nord ont été retenues pour évaluer la performance du test de dépistage de l'ARG1. Ces études ont été menées auprès d'environ 100 000 à plus de 353 500 participants au dépistage néonatal ([annexe D](#)).

L'ensemble des études ont utilisé la concentration d'arginine comme marqueur principal de dépistage, sauf Lim et ses collaborateurs [2014] qui se sont servis de la citrulline en plus des ratios citrulline sur phénylalanine et citrulline sur arginine. Deux études ont en plus employé le ratio arginine sur ornithine comme marqueur secondaire. Une étude a également employé la concentration d'acide orotique comme marqueur secondaire [Couce *et al.*, 2011].

Lors des premiers jours de vie, il est possible que la concentration d'arginine des patients atteints d'ARG1 chevauche les valeurs normales [Häberle et Rubio, 2016; Ozben, 2013; Fernandez-Lainez *et al.*, 2012; ACMG, 2006].

Les études retenues n'ont pas mentionné de méthode de repérage systématique des résultats faux négatifs. De plus, la courte durée du suivi de 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 d'ARG1. Les données disponibles dans quatre études ont permis de calculer une sensibilité de 100 %. Les auteurs de ces études ont précisé qu'aucun résultat faux négatif n'avait été repéré¹⁰. La sensibilité n'a pas été calculée dans les deux autres puisqu'aucun résultat vrai positif n'a été rapporté (tableau 2). Le faible nombre de patients repérés dans les études entraîne une imprécision relativement aux estimations de la sensibilité, ce qui explique les larges intervalles de confiance.

La spécificité correspond à la proportion des nouveau-nés qui ont un résultat de test négatif parmi les nouveau-nés qui ne sont pas atteints d'ARG1. Elle a été estimée entre 99,965 % et 100 % pour cinq études (tableau 2). La sixième étude n'a pas rapporté de résultats faux positifs. La plus faible valeur a été calculée pour l'étude de Yang et ses collaborateurs [2018] qui ont rapporté 35 résultats faux positifs.

¹⁰ Il est à noter que, dans une étude de revue publiée en 2005, un faux négatif avait été diagnostiqué, alors que 5 cas d'ARG1 avaient été repérés par dépistage néonatal [Crombez et Cederbaum, 2005].

Tableau 2 Sensibilité et spécificité du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de l'ARG1

Étude	Nombre de participants au dépistage	Sensibilité (IC95%)	Spécificité (IC95%)
Yang <i>et al.</i> , 2018	100 077	n.d.	99,965 % (99,951-99,975)
Lim <i>et al.</i> , 2014	177 267	n.d.	99,996 % (99,992-99,998)
Couce <i>et al.</i> , 2011	210 165	100 % (20,66-100)	100 % (99,998-100)
Vilarinho <i>et al.</i> , 2010	316 243	100 % (20,66-100)	n.d.
Feuchtbaum <i>et al.</i> , 2006	353 894	100 % (20,66-100)	99,995 % (99,992-99,997)
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001	164 000	100 % (20,66-100)	99,999 % (99,996-100)

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 atteints d'ARG1.

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 ont permis de calculer un taux de référence variant entre 0,32 et 5,7 nouveau-nés pour 100 000 participants, à l'exception de Yang et ses collaborateurs [2018] qui ont référé près de 37 cas pour 100 000 participants (tableau 3). Cette différence pourrait être causée par l'âge des participants au moment du prélèvement, qui s'étendait de 3 à 37 jours. Zytkovicz et ses collaborateurs [2001] ont utilisé le ratio arginine/ornithine, en plus du marqueur principal, abaissant ainsi le taux de référence de 3,7 à 1,8 nouveau-nés par 100 000 participants.

Le taux de détection correspond à la proportion de nouveau-nés atteints d'ARG1 qui ont été repérés parmi les nouveau-nés qui ont participé au dépistage. Les données disponibles dans cinq études ont permis de calculer un taux de détection de 1 cas pour 50 039 à 1 cas pour 353 894 nouveau-nés. La sixième étude n'a pas rapporté de résultats vrais positifs.

Pour l'ensemble de ces études, 6 vrais positifs ont été repérés parmi plus de 1,3 million de nouveau-nés qui ont participé au dépistage, soit environ 1 cas pour 220 000 participants.

Tableau 3 Taux de référence et de détection du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de l'ARG1

Étude	Nombre de participants au dépistage	Taux de référence (par 100 000)	Taux de détection
Yang <i>et al.</i> , 2018	100 077	36,97	1 : 50 039
Lim <i>et al.</i> , 2014	177 267	3,9	n.d.
Couce <i>et al.</i> , 2011	210 165	0,48	1 : 210 165
Vilarinho <i>et al.</i> , 2010	316 243	0,32	1 : 316 243
Feuchtbaum <i>et al.</i> , 2006	353 894	5,7	1 : 353 894
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001	164 000	1,8	1 : 164 000

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

Abréviation : n.d. : non déterminé.

3.3. Valeur prédictive positive, faux positifs et découvertes fortuites

La valeur prédictive positive, les résultats faux positifs et les découvertes fortuites dressent un portrait des patients référés pour des démarches diagnostiques. Ces données permettent de mieux renseigner 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 d'ARG1. Zytkovicz et ses collaborateurs [2001] ont calculé la valeur prédictive positive à 17 % si la concentration d'arginine est utilisée seule et à 33 % si le ratio arginine/ornithine est ajouté à l'algorithme.

Les données disponibles dans six études ont permis de calculer une valeur prédictive positive de 0 % à 100 % (tableau 4). Deux études ont rapporté une valeur d'environ 5 % [Yang *et al.*, 2018; Feuchtbaum *et al.*, 2006]. Lim et ses collaborateurs [2014] ont rapporté une valeur de 0 %, avec sept faux positifs sans aucun vrai positif. Dans deux études, un seul cas, qui s'est avéré atteint d'ARG1, a été référé, ce qui correspond à une valeur prédictive positive de 100 % [Couce *et al.*, 2011; Vilarinho *et al.*, 2010].

Pour l'ensemble de ces études, 6 patients se sont avérés atteints de l'ARG1 parmi 69 nouveau-nés avec un résultat anormal au dépistage néonatal ([annexe D](#)). Le faible nombre de cas diagnostiqués dans certaines études entraîne une imprécision relativement aux estimations de la valeur prédictive positive, ce qui explique les larges intervalles de confiance.

Tableau 4 Valeur prédictive positive du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de l'ARG1

Étude	Nombre de participants au dépistage	VPP (IC95%)
Yang <i>et al.</i> , 2018	100 077	5,4 % (1,5-17,7)
Lim <i>et al.</i> , 2014	177 267	0 % (0-35,4)
Couce <i>et al.</i> , 2011	210 165	100 % (20,7-100)
Vilarinho <i>et al.</i> , 2010	316 243	100 % (20,7-100)
Feuchtbaum <i>et al.</i> , 2006	353 894	5,0 % (0,9-23,6)
Zytkowicz <i>et al.</i> , 2001	164 000	33,3 % (6,1-79,2)

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

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

Résumé

Parmi les six études réalisées auprès de 100 000 à 353 500 nouveau-nés, le nombre de nouveau-nés référés pour un bilan diagnostique a été de 69, dont 63 ont reçu un résultat faux positif.

La sensibilité a été estimée à 100 %, alors que la spécificité a varié de 99,965 % à 100 %.

Le taux de référence a varié de 0,3 à 37 nouveau-nés pour 100 000 participants au dépistage et le taux de détection a été estimé entre 1 cas pour 50 000 et 1 cas pour 354 000 nouveau-nés.

La valeur prédictive positive s'est échelonnée de 0 % à 100 %.

Aucune découverte fortuite n'a été mentionnée dans les six études retenues.

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 quant au le groupe à traiter.

4.1. Modalités diagnostiques

Le principal marqueur diagnostique de l'ARG1 est une élévation du niveau d'arginine dans le profil des acides aminés plasmatiques. Le niveau d'arginine est en général peu élevé chez les nouveau-nés atteints ou non d'ARG1 et il augmente pendant l'enfance. Dans les cas d'ARG1, le niveau de l'acide orotique est souvent élevé, tandis que celui de l'ornithine et de la citrulline est habituellement normal [Häberle *et al.*, 2012; ACMG, 2009]. Le dosage de l'ammoniaque de l'acide orotique urinaire et les tests de la fonction hépatique complètent les démarches diagnostiques recommandées par le New York Mid-Atlantic Consortium [NYMAC, 2014].

L'identification de variants pathogéniques à la suite d'une analyse génétique et la mesure de l'activité enzymatique de l'arginase dans des extraits érythrocytaires peuvent également confirmer le diagnostic [Häberle et Rubio, 2016; Wong *et al.*, 2014; Häberle *et al.*, 2012].

Il est conseillé de compléter le bilan diagnostique pour l'ARG1 avant d'instaurer le traitement recommandé pour les maladies du cycle de l'urée, puisque l'administration d'arginine préconisée par ces recommandations pourrait aggraver l'état des patients atteints d'ARG1 [Jain-Ghai *et al.*, 2011].

4.2. Modalités de traitement et de suivi

Le traitement de l'ARG1 vise le maintien de la concentration d'arginine à un niveau inférieur à 200 $\mu\text{mol/l}$ [Häberle et Rubio, 2016]. En présence d'hyperammoniémie, les lignes directrices recensées ont recommandé la restriction des protéines alimentaires et l'administration intraveineuse d'une solution de glucose à 10 %. Des agents épurateurs d'azote qui permettent de réduire la concentration d'ammoniaque, tels le benzoate de sodium, le phénylbutyrate de sodium ou le phénylacétate de sodium, sont également administrés [Häberle *et al.*, 2019; Wong *et al.*, 2014; Häberle *et al.*, 2012]. Contrairement aux autres maladies du cycle de l'urée, la supplémentation en arginine est proscrite pour les patients atteints [Häberle *et al.*, 2019]. Si l'enfant ne répond pas au traitement ou lorsque le niveau d'ammoniaque atteint 500 $\mu\text{mol/l}$ et plus, l'hémodiafiltration est envisagée [Häberle *et al.*, 2012].

Chez les sujets dont la maladie est sévère, un excès d'azote de source alimentaire doit être évité, mais la libération d'azote à partir des protéines endogènes doit l'être également. Les calories devraient donc provenir principalement des glucides et des lipides avec des niveaux d'apport qui permettent d'éviter un catabolisme. De plus, la

restriction complète en protéines ne doit pas dépasser de 24 à 48 heures, car une déplétion en acides aminés essentiels peut aussi résulter en un catabolisme des protéines endogènes [Wong *et al.*, 2014].

Selon la tolérance des sujets aux protéines et pour assurer une croissance normale, l'ajout d'acides aminés essentiels couvrant jusqu'à 50 % des besoins protéiques est requis [Schlune *et al.*, 2015]. Des vitamines, des lipides et des agents épurateurs d'azote doivent également être administrés.

Puisque les globules rouges de sujets sains contiennent de l'arginase-1 fonctionnelle, des transfusions sanguines chez les sujets atteints d'ARG1 aident à normaliser le niveau d'arginine plasmatique et d'ammoniaque, et ce, jusqu'à trois mois après la transfusion [Schlune *et al.*, 2015; Häberle *et al.*, 2012; Jain-Ghai *et al.*, 2011].

Des injections de la toxine du botulisme ou des chirurgies orthopédiques pourraient être nécessaires dans les cas de spasticité progressive [Schlune *et al.*, 2015].

La transplantation hépatique, quant à elle, pourrait éliminer l'hyperargininémie et le risque d'hyperammoniémie [Wong *et al.*, 2014] ainsi que la progression de la maladie neurologique [Häberle et Rubio, 2016]. Häberle et ses collaborateurs suggèrent d'envisager la transplantation hépatique chez les patients atteints des formes graves de maladies du cycle de l'urée, qui ne répondent pas au traitement standard, qui ont une mauvaise qualité de vie, qui n'ont pas de dommages neurologiques graves et qui sont dans une condition métabolique stable [Häberle *et al.*, 2019].

Un suivi périodique des concentrations plasmatiques des acides aminés et de l'ammoniaque, de la concentration d'acide orotique, de la fonction hépatique ainsi que du développement physique, neurologique et de la performance scolaire est recommandé pour les patients atteints d'ARG1. La fréquence de ce suivi varie de mensuelle à annuelle selon l'âge et la sévérité de l'atteinte. De plus, le suivi devrait inclure une consultation en génétique médicale et un soutien psychologique [Wong *et al.*, 2014; Häberle *et al.*, 2012].

Résumé

Chez les patients atteints d'ARG1, les marqueurs diagnostiques sont une élévation de l'arginine plasmatique et de l'acide orotique urinaire. La confirmation diagnostique est habituellement faite par une analyse génétique et par un essai enzymatique.

Le traitement consiste généralement en une diète faible en protéines, avec des acides aminés essentiels et des agents épurateurs d'azote.

D'autres traitements sont parfois indiqués, comme une chirurgie orthopédique ou une transplantation hépatique.

5. EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL

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

Une étude portant sur des données colligées entre 2011 et 2015 dans un registre de patients européens a présenté quelques résultats sur l'atteinte neurologique de cas d'ARG1 [Posset *et al.*, 2016]. Les auteurs ont comparé des patients repérés par dépistage néonatal à des patients qui avaient reçu le diagnostic à la suite de l'apparition de symptômes et ils ont évalué si le dépistage néonatal avait un effet sur l'atteinte neurologique des patients, soit une spasticité ou d'autres signes neurologiques ayant des répercussions sur la mobilité, soit un retard de développement. Les quatre cas repérés par dépistage néonatal n'avaient pas d'atteinte neurologique de nature à restreindre leur mobilité, alors que quatre des sept cas repérés cliniquement ont présenté une spasticité ou d'autres signes neurologiques. De plus, un retard de développement a été constaté chez quatre des sept cas repérés cliniquement¹¹ (tableau 5). Aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée, mais une tendance (valeur de p entre 0,05 et 0,1) a été observée en ce qui a trait aux atteintes neurologiques restreignant la mobilité¹². Les intervalles de confiance autour des rapports de cotes sont très larges, ce qui indique la faible précision des estimations. De plus, la distribution d'âge des deux groupes ne se chevauche pas, les patients du groupe repéré par le dépistage néonatal étant plus jeunes que ceux du groupe repéré cliniquement. Selon les auteurs, une étude comprenant un plus grand nombre de sujets, une période d'observation plus longue et de l'information sur d'autres issues importantes serait nécessaire pour porter un jugement sur la faisabilité et l'efficacité du dépistage néonatal de l'ARG1 [Posset *et al.*, 2016].

¹¹ Les auteurs n'ont pas précisé si les quatre cas qui présentaient une spasticité ou d'autres problèmes de mobilité sont les mêmes que ceux qui avaient un retard de développement [Posset *et al.*, 2016].

¹² Les auteurs évoquent une différence statistiquement significative pour le retard de développement, mais cette observation n'est pas compatible avec les résultats présentés.

Tableau 5 Spasticité et retard de développement selon le mode de diagnostic

Mode de diagnostic	Spasticité et autres signes neurologiques avec répercussions sur la mobilité		Retard de développement	
	Aucun	Positif	Aucun	Positif
Sympt. [†] : 7	3 (43 %)	4 (57 %)	3 (43 %)	4 (57 %)
DN [‡] : 4	4 (100 %)	0	4 (100 %)	0
	OR* : 11,57 (IC95% : 0,78-1741,93), p = 0,078		ORa* : 0,43 (IC95% : < 0,01-126,28), p = 0,736	

Données tirées de Posset et ses collaborateurs [2016].

* Les rapports de cotes ont été obtenus par la méthode de régression logistique de Firth.

† L'âge à la dernière visite des patients repérés cliniquement est compris entre 7,7 et 30,1 ans

‡ L'âge à la dernière visite des patients repérés par dépistage néonatal, histoire familiale ou diagnostic prénatal est compris entre 1,1 et 6,6 ans

Sigles et abréviations : DN : dépistage néonatal; IC95% : intervalle de confiance à 95 %; OR : rapport de cotes; ORa : rapport de cotes ajusté pour l'âge; Sympt. : cas symptomatique.

Résumé

Une étude basée sur un registre de patients a comparé la spasticité et d'autres signes neurologiques avec répercussions sur la mobilité ainsi que le retard de développement des patients atteints d'ARG1 repérés par dépistage néonatal ou cliniquement.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée, même si moins d'atteintes neurologiques restreignant la mobilité ont été décrites dans le groupe qui a participé au dépistage.

6. INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL

Aucune étude comparative n'a été repérée concernant l'innocuité du dépistage néonatal de l'ARG1, que ce soit sur le plan des risques physiques ou des risques psychosociaux.

Plusieurs enjeux éthiques associés au 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 à qui on communique un résultat anormal suivant le dépistage. Selon les données disponibles, l'enjeu principal du dépistage de l'ARG1 serait le nombre élevé de résultats faux positifs.

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 eu un résultat faux positif 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].

7. STATUT DU DÉPISTAGE NÉONATAL DANS LES PAYS INDUSTRIALISÉS

Dans le rapport de l'ACMG (2006), l'ARG1 a été exclue des maladies primaires pour lesquelles un dépistage est recommandé, mais, considérant le marqueur commun à d'autres pathologies, elle a été incluse dans la liste des maladies secondaires [Moyer *et al.*, 2008; Botkin *et al.*, 2006]. Cette décision a toutefois fait l'objet de dissensions. Quelques experts ont estimé que cette EIM aurait dû être sur la liste des cibles primaires [ACMG, 2006]. Récemment, un groupe d'experts européens ayant procédé à une revue de la littérature et à l'élaboration de recommandations au moyen de l'approche GRADE a conclu à l'absence de données suffisantes pour se prononcer sur la pertinence du dépistage néonatal de l'ARG1 [Häberle *et al.*, 2019].

À l'exception des États-Unis, peu de programmes de dépistage néonatal sanguin comprennent le dépistage de l'ARG1 par MS/MS. Aux États-Unis, 33 États offrent ce dépistage alors que cinq États rapportent une concentration d'arginine anormale dans le cadre des cibles secondaires [Therrell *et al.*, 2017; Lim *et al.*, 2014; AETMIS, 2009]. Le dépistage de l'ARG1 est offert en Australie, à Singapour et à Taiwan [Lim *et al.*, 2014; AETMIS, 2009]. En Europe, de quatre à sept pays offriraient le dépistage néonatal de l'ARG1, dont la Grèce et le Portugal [Posset *et al.*, 2016; Burgard *et al.*, 2012a; Burgard *et al.*, 2012b; Loukas *et al.*, 2010; Vilarinho *et al.*, 2010]. La Grèce l'a incluse dans son programme à la suite de l'approbation du comité d'éthique basée sur le critère de la disponibilité d'un traitement [Loukas *et al.*, 2010]. Au Portugal, huit cas¹³ symptomatiques d'ARG1 ont été rapportés. Ce nombre a justifié l'inclusion de la maladie au programme étendu du dépistage néonatal [Vilarinho *et al.*, 2010]. Le Danemark a quant à lui cessé ce dépistage en février 2009, car aucun cas positif n'avait été repéré pendant la durée du projet pilote de dépistage néonatal, ni cliniquement entre 1992 et 2001 [Lund *et al.*, 2012].

En Autriche, l'intégration de l'ARG1 au programme de dépistage serait envisagée car, selon les auteurs, un diagnostic précoce entraînerait un meilleur devenir clinique [Kasper *et al.*, 2010]. Même constat au Royaume de Bahreïn au Moyen-Orient où une jeune fille de 14 ans a reçu un diagnostic d'ARG1. Les auteurs sont d'avis qu'un dépistage précoce aurait évité les complications neurologiques et l'errance diagnostique, d'autant plus que la prévalence des mariages consanguins dans cette partie du monde peut atteindre 70 % [Bakhiet *et al.*, 2018].

Au Canada, trois provinces offraient le dépistage de l'ARG1 en 2015, soit la Saskatchewan, le Manitoba et le Québec [CORD, 2015].

¹³ Gomes Martins et ses collaborateurs [2010] ont rapporté douze cas d'ARG1 au Portugal.

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. En ce qui a trait au 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 l'ARG1 par MS/MS.

Problématique de santé

L'ARG1 est une erreur innée du métabolisme du cycle de l'urée. Sa prévalence mondiale serait aussi faible que 1 cas pour 1 million de naissances. Au Québec, cinq patients avec un diagnostic d'ARG1 étaient inscrits au PAQTMMH, dont deux étaient âgés de moins de 18 ans. Quatre cas ont été repérés par le dépistage néonatal urinaire entre 1973 et 2006 [Auray-Blais *et al.*, 2007; Auray-Blais *et al.*, 2003]. Il n'existe pas de corrélation apparente entre le phénotype et le génotype.

Les manifestations cliniques liées à l'ARG1 apparaissent généralement entre 2 et 4 ans. Environ 15 % des cas présentent des symptômes pendant la période néonatale, dont environ 5 % avant les quinze premiers jours de vie. Les principaux symptômes consistent en un ralentissement de la croissance et du développement cognitif et une diplopie spastique. L'hyperammoniémie, caractéristique des maladies du cycle de l'urée, est rarement présente, quoique quelques cas d'hyperammoniémie récurrente ont été rapportés [Jain-Ghai *et al.*, 2011]. L'âge médian à l'apparition des symptômes chez les patients qui les ont développés en période postnéonatale a été d'environ 2 ans, alors que l'âge médian au diagnostic a varié entre 3 ans et 3,6 ans selon deux registres [Posset *et al.*, 2019].

Le pronostic des individus atteints d'ARG1 ne fait pas consensus entre les experts [ACMG, 2006]. Quelques décès ont été rapportés. Certains auteurs ont affirmé que les patients sous traitement étaient généralement asymptomatiques lorsque la concentration d'arginine est contrôlée [Schlune *et al.*, 2015; Scaglia et Lee, 2006], alors que d'autres auteurs ont soutenu que la stabilisation ou l'amélioration de la pathologie neurologique sous traitement demeure incertaine [Therrell *et al.*, 2017; Crombez et Cederbaum, 2005]. Par ailleurs, une minorité de patients semblent adhérer pleinement à la diète recommandée [Crombez et Cederbaum, 2005].

Performance du dépistage néonatal par MS/MS de l'ARG1

Les six études retenues pour apprécier la performance du test de dépistage ont rapporté un taux de détection global de 1 cas pour 220 000 nouveau-nés qui ont participé au dépistage. Le moment du prélèvement dans ces études ne correspondent pas nécessairement à celui en vigueur au Québec. Les estimations de sensibilité et de spécificité étaient supérieures à 99,995 %, sauf dans l'étude de Yang et ses collaborateurs [2018] dans laquelle la spécificité a été estimée à 99,965 %. La norme du MSSS pour ces deux critères est de 99 % [MSSS, 2018]. La valeur prédictive positive a varié de 0 % à 100 %. La variabilité des protocoles, le nombre restreint de participants et de cas vrais positifs ainsi que l'incertitude entourant les résultats de sensibilité et de valeur prédictive positive ne permettent pas de se prononcer sur la performance du test.

En outre, la concentration d'arginine chez des nouveau-nés atteints d'ARG1 pourrait être normale dans les premiers jours de vie [Häberle et Rubio, 2016; Ozben, 2013; Fernandez-Lainez *et al.*, 2012; ACMG, 2006]. Vilarhino et ses collaborateurs [2010] ont rapporté une concentration d'arginine de 51 $\mu\text{mol/l}$ chez un patient à 5 jours de vie, alors que la valeur seuil était de 50 $\mu\text{mol/l}$. La concentration d'arginine chez ce patient a atteint plus de 100 $\mu\text{mol/l}$ à un mois de vie. La lente progression de l'arginine pourrait occasionner des résultats faux négatifs si le dépistage est fait trop tôt dans la vie des nouveau-nés [Vilarinho *et al.*, 2010].

En se basant sur un sondage réalisé entre 1999 et 2015 auprès des laboratoires de dépistage néonatal de 50 États aux États-Unis et du district de Columbia, Therrell et ses collaborateurs [2017] ont dénombré 25 cas d'ARG1¹⁴ repérés par dépistage néonatal et 1 cas repéré par un test prénatal. Les auteurs ont constaté que les marqueurs principaux utilisés ont varié, même si la concentration d'arginine était le marqueur principal dans la majorité des 33 États qui ont inclus le dépistage de l'ARG1 à leur programme. La valeur seuil de l'arginine dans ces États était similaire aux valeurs seuils employées dans les études retenues pour évaluer la performance du test de dépistage.

Therrell et ses collaborateurs [2017] ont suggéré un algorithme de dépistage de l'ARG1 dans lequel l'arginine serait utilisée comme marqueur primaire, et des ratios comme celui de la citrulline sur la phénylalanine et la citrulline sur l'arginine comme marqueurs secondaires. En 2001, Zytkevicz et ses collaborateurs ont démontré que l'ajout du ratio arginine/ornithine à l'algorithme permettait d'augmenter la valeur prédictive positive de 17 à 33 % [Zytkevicz *et al.*, 2001]. Jay et ses collaborateurs [2013] ont expérimenté une approche similaire pour le premier cas d'ARG1 repéré par dépistage néonatal au Michigan. Les auteurs ont suggéré que l'algorithme de dépistage devrait être sujet à un suivi en continu pour éviter les faux négatifs et les faux positifs.

Au final, les experts consultés ont estimé que les données disponibles ne permettent pas de cibler un protocole dont la performance serait bien documentée.

¹⁴ Le total de cas indiqué au tableau 1 de la publication est de 22, ce qui ne correspond pas au total des cas indiqués pour chacun des États [Therrell *et al.*, 2017].

Modalités diagnostiques et thérapeutiques

Le principal marqueur diagnostique de l'ARG1 est une élévation du niveau d'arginine dans le profil des acides aminés plasmatiques. Puisque l'administration d'arginine est généralement associée au traitement des maladies du cycle de l'urée et considérant les dommages qui pourraient découler de cette pratique dans les cas d'ARG1, Jain-Ghai et ses collaborateurs [2011] ont souligné l'importance d'établir le diagnostic avant d'instaurer le traitement.

Le traitement vise principalement à contrôler la concentration d'arginine plasmatique par une diète pauvre en protéines combinée à des acides aminés essentiels et à des agents épurateurs d'azote. La chirurgie orthopédique peut être une option en cas de démarche spastique [Schlune *et al.*, 2015].

Efficacité et innocuité du dépistage néonatal

Une seule étude a présenté un suivi à plus long terme de patients atteints d'ARG1 qui avaient été repérés par dépistage néonatal et cliniquement. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée, mais une tendance statistique (valeur de p entre 0,05 et 0,1) a été notée en faveur du groupe d'enfants repérés par le dépistage néonatal en ce qui a trait à la spasticité et à d'autres signes neurologiques avec répercussions sur la mobilité. Le nombre de cas est faible dans les deux groupes et il y a aussi un écart d'environ 12 ans entre les moyennes d'âge dans les deux groupes [Posset *et al.*, 2016]. De plus, le mode de repérage des personnes atteintes, plus systématique avec le dépistage néonatal, peut entraîner des différences dans le profil de sévérité de la maladie entre les groupes des patients repérés par dépistage et ceux repérés cliniquement. Par conséquent, les données scientifiques sont insuffisantes pour se prononcer sur l'efficacité et l'innocuité du dépistage de l'ARG1 par MS/MS à partir d'un échantillon sanguin.

Statut du dépistage néonatal dans les pays industrialisés

À l'exception des États-Unis, peu de programmes de dépistage néonatal sanguin offrent le dépistage de l'ARG1 par MS/MS, soit quelques pays d'Europe, l'Australie, Singapour et Taiwan. Les avis semblent partagés à propos de la pertinence du dépistage néonatal de l'ARG1, puisque certains pays, comme le Danemark, ont retiré l'ARG1 de leur programme en 2009, alors que d'autres semblent envisager son ajout à leur programme de dépistage néonatal. Certains auteurs soulignent que les maladies du cycle de l'urée sont rares et que les patients atteints sont répartis partout dans le monde, résultant en une expertise médicale peu abondante [Kolker *et al.*, 2015]. Or, les connaissances fragmentaires sur ces maladies occasionnent des traitements sous-optimaux et des différences marquées dans les infrastructures des laboratoires qui offrent le dépistage néonatal, dans les démarches diagnostiques, le délai diagnostique, les stratégies de traitement et l'évolution clinique de la maladie [Kolker *et al.*, 2015; Häberle *et al.*, 2012].

Au terme des discussions, les experts du comité consultatif ont eu de la difficulté à se prononcer sur la pertinence du dépistage néonatal sanguin par MS/MS. La majorité d'entre eux se sont positionnés en défaveur du dépistage néonatal de l'ARG1,

principalement en raison des incertitudes touchant la validité du test de dépistage et l'efficacité du dépistage. Une minorité de membres du comité consultatif auraient appuyé l'instauration d'un projet pilote pour colliger davantage de données et tenter d'améliorer progressivement la performance du test, mais ils ont reconnu que la faible incidence de la maladie constituait une limite significative à ce qui peut être accompli dans le cadre d'un projet pilote au Québec.

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 par des analyses 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 qui font l'objet du programme de dépistage des erreurs innées du métabolisme, information qui aurait pu être précieuse pour guider les délibérations et recommandations 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 délibératifs, en accord avec les membres du comité consultatif, les membres du Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques ont souligné la faible incidence de cette maladie et les incertitudes concernant l'histoire naturelle et l'évolution sous traitement. Alors que les décompensations métaboliques et les épisodes d'hyperammoniémie semblent rares pour cette EIM, les atteintes neurologiques peuvent néanmoins être sévères. Les cliniciens ne peuvent pas prédire l'évolution clinique des patients et il n'y a pas de consensus concernant l'efficacité du dépistage. En effet, bien que les auteurs d'une étude comparative menée auprès d'un faible nombre de patients atteints d'ARG1 aient rapporté une tendance favorable sur le plan de la mobilité pour les nouveau-nés qui ont participé au dépistage néonatal sanguin par MS/MS, ce résultat n'est pas statistiquement significatif et il ne permet pas de statuer sur l'efficacité de la prise en charge précoce.

Les personnes consultées sont d'avis que les données disponibles ne permettent pas de conclure quant à la validité du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS. De plus, la concentration d'arginine sanguine des patients atteints d'ARG1 pourrait chevaucher les valeurs normales pendant les premiers jours de vie. Comme l'ajout d'un marqueur additionnel pour le dépistage de l'acidémie argininosuccinique (ASA), soit l'acide orotique, est en cours d'évaluation, il n'est pas exclu que l'ARG1 pourrait être détectée comme une maladie secondaire. Dans cette optique, les membres du Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques ont insisté sur le fait que le laboratoire fiduciaire doit privilégier un protocole qui cible les maladies spécifiques au programme et réduit le plus possible les faux positifs et la détection des maladies associées.

L'intégration des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a permis à l'INESSS de formuler les constats suivants concernant le dépistage néonatal de l'ARG1 :

- La prévalence à la naissance varie de 1 cas pour 350 000 à moins de 1 cas pour 1 000 000 de nouveau-nés.
- Il n'existe aucune corrélation apparente entre le génotype et le phénotype.
- Les manifestations cliniques et le pronostic sont variables.
- Il n'y a pas de consensus dans la littérature à propos de l'évolution de l'atteinte neurologique sous traitement.
- Les données disponibles ne permettent pas de conclure quant à la performance du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS, et l'arginine ne serait pas un marqueur optimal.
- L'efficacité du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de l'ARG1 n'a pas été démontrée.

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 l'ARG1, principalement en raison de l'absence d'un marqueur optimal pour le dépistage entre 24 et 72 heures de vie.

L'INESSS ne recommande pas le dépistage néonatal de l'hyperargininémie (ARG1) 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 l'ARG1 devrait être mise à jour selon les données colligées et advenant la publication de nouvelles études.

RÉFÉRENCES

- 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 Héra 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>.
- American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Arginine Elevated. Bethesda, MD : ACMG; 2009. Disponible à : <https://www.acmg.net/PDFLibrary/Arginine-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.
- Auray-Blais C, Giguère R, Lemieux B. Newborn urine screening programme in the province of Quebec: An update of 30 years' experience. J Inherit Metab Dis 2003;26(4):393-402.
- Bakhiet M, AlAwadi AM, AlHammadi MM, Ali MF, Butti N. A case report of neurological complications owing to lately diagnosed hyperargininemia emphasizing the role of national neonatal screening policies in the kingdom of Bahrain. Medicine (Baltimore) 2018;97(20):e10780.
- Botkin JR, Clayton EW, Fost NC, Burke W, Murray TH, Bailly 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/cnmr/cont/Report_NBS_Current_Practices_20120108_FINAL.pdf.
- Burgard P, Rupp K, Lindner M, Haegel 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.

- 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>.
- 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).
- Couce ML, Castineiras DE, Boveda MD, Bana A, Cocho JA, Iglesias AJ, et al. Evaluation and long-term follow-up of infants with inborn errors of metabolism identified in an expanded screening programme. *Mol Genet Metab* 2011;104(4):470-5.
- Crombez EA et Cederbaum SD. Hyperargininemia due to liver arginase deficiency. *Mol Genet Metab* 2005;84(3):243-51.
- Fernandez-Lainez C, Aguilar-Lemus JJ, Vela-Amieva M, Ibarra-Gonzalez I. Tandem mass spectrometry newborn screening for inborn errors of intermediary metabolism: Abnormal profile interpretation. *Curr Med Chem* 2012;19(26):4511-22.
- Feuchtbaum L, Lorey F, Faulkner L, Sherwin J, Currier R, Bhandal A, Cunningham G. California's experience implementing a pilot newborn supplemental screening program using tandem mass spectrometry. *Pediatrics* 2006;117(5 Pt 2):S261-9.
- Gomes Martins E, Santos Silva E, Vilarinho S, Saudubray JM, Vilarinho L. Neonatal cholestasis: An uncommon presentation of hyperargininemia. *J Inher Metab Dis* 2010;33(Suppl 3):S503-6.
- Grody WW, Kern RM, Klein D, Dodson AE, Wissman PB, Barsky SH, Cederbaum SD. Arginase deficiency manifesting delayed clinical sequelae and induction of a kidney arginase isozyme. *Hum Genet* 1993;91(1):1-5.
- 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, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Karall D, Lindner M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J Inher Metab Dis* 2019 [Epub ahead of print].
- 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.
- Hayeems RZ, Miller FA, Bombard Y, Avar 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.
- Hediger N, Landolt MA, Diez-Fernandez C, Huemer M, Häberle J. The impact of ammonia levels and dialysis on outcome in 202 patients with neonatal onset urea cycle disorders. *J Inher Metab Dis* 2018;41(4):689-98.
- 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.
- Jain-Ghai S, Nagamani SC, Blaser S, Siriwardena K, Feigenbaum A. Arginase I deficiency: Severe infantile presentation with hyperammonemia: More common than reported? *Mol Genet Metab* 2011;104(1-2):107-11.
- Jay A, Seeterlin M, Stanley E, Grier R. Case report of argininemia: The utility of the arginine/ornithine ratio for newborn screening (NBS). *JIMD Rep* 2013;9:121-4.
- Kasper DC, Ratschmann R, Metz TF, Mechtler TP, Möslinger D, Konstantopoulou V, et al. The national Austrian newborn screening program – Eight years experience with mass spectrometry. Past, present, and future goals. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122(21-22):607-13.
- 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.
- King N, Alvizures R, Garcia P, Wessel A, Rohloff P. Argininemia as a cause of severe chronic stunting in a low-resource developing country setting: A case report. *BMC Pediatr* 2016;16(1):142.
- Kolker S, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, Lund AM, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: The initial presentation. *J Inherit Metab Dis* 2015;38(6):1041-57.
- Leiden Open Variation Database (LOVD3). ARG1 gene homepage [site Web]. Leyde, Pays-Bas : Leiden University Medical Center; 2018. Disponible à : <https://databases.lovd.nl/shared/genes/ARG1> (consulté le 5 septembre 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.
- Loukas YL, Soumelas GS, Dotsikas Y, Georgiou V, Molou E, Thodi G, et al. Expanded newborn screening in Greece: 30 months of experience. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 3):S341-8.
- Lund AM, Hougaard DM, Simonsen H, Andresen BS, Christensen M, Duno M, et al. Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland — Experience and development of a routine program for expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* 2012;107(3):281-93.
- 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.
- Martin-Hernandez E, Aldamiz-Echevarria L, Castejon-Ponce E, Pedron-Giner C, Couce ML, Serrano-Nieto J, et al. Urea cycle disorders in Spain: An observational, cross-sectional and multicentric study of 104 cases. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:187.
- Millington DS. Newborn screening for metabolic diseases. *American Scientist* 2002;90(1):40-7.

- 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?id=158258.
- Moyer VA, Calonge N, Teutsch SM, Botkin JR. Expanding newborn screening: Process, policy, and priorities. *Hastings Cent Rep* 2008;38(3):32-9.
- National Center for Biotechnology Information (NCBI). ClinVar, ARG1 [site Web]. Bethesda, MD : NCBI; 2018. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=ARG1%5Bgene%5D> (consulté le 5 septembre 2018).
- National Organization for Rare Disorders (NORD). Arginase-1 Deficiency [site Web]. Danbury, CT : NORD; 2018. Disponible à : <https://rarediseases.org/rare-diseases/arginase-deficiency/> (consulté le 25 avril 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.
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). 207800 - Argininemia [site Web]. Baltimore, MD : Johns Hopkins University; 2016. Disponible à : <https://www.omim.org/entry/207800> (consulté le 19 avril 2018).
- Orphanet. Argininémie [site Web]. Paris, France : Orphanet; 2018. Disponible à : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=90 (consulté le 19 avril 2018).
- Ozben T. Expanded newborn screening and confirmatory follow-up testing for inborn errors of metabolism detected by tandem mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med* 2013;51(1):157-76.
- Picker JD, Puga AC, Levy HL, Marsden D, Shih VE, Degirolami U, et al. Arginase deficiency with lethal neonatal expression: Evidence for the glutamine hypothesis of cerebral edema. *J Pediatr* 2003;142(3):349-52.
- 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.
- Posset R, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, Teles EL, Dionisi-Vici C, Brassier A, et al. Age at disease onset and peak ammonium level rather than interventional variables predict the neurological outcome in urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 2016;39(5):661-72.

- 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.
- Qureshi IA, Letarte J, Ouellet R, Larochelle J, Lemieux B. A new French-Canadian family affected by hyperargininaemia. *J Inherit Metab Dis* 1983;6(4):179-82.
- Qureshi IA, Letarte J, Ouellet R, Lelièvre M, Laberge C. Ammonia metabolism in a family affected by hyperargininemia. *Diabete Metab* 1981;7(1):5-11.
- Rüegger CM, Lindner M, Ballhausen D, Baumgartner MR, Beblo S, Das A, et al. Cross-sectional observational study of 208 patients with non-classical urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 2014;37(1):21-30.
- Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter J. Inborn metabolic diseases - Diagnosis and treatment. 6^e éd. Berlin Heidelberg, Allemagne : Springer; 2016.
- Scaglia F et Lee B. Clinical, biochemical, and molecular spectrum of hyperargininemia due to arginase I deficiency. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006;142C(2):113-20.
- Schlune A, Vom Dahl S, Haussinger D, Ensenaer R, Mayatepek E. Hyperargininemia due to arginase I deficiency: The original patients and their natural history, and a review of the literature. *Amino Acids* 2015;47(9):1751-62.
- Summar ML, Dobbelaere D, Brusilow S, Lee B. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. *Acta Paediatr* 2008;97(10):1420-5.
- 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, Currier R, Lapidus D, Grimm M, Cederbaum SD. Newborn screening for hyperargininemia due to arginase 1 deficiency. *Mol Genet Metab* 2017;121(4):308-13.
- 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.
- Uchino T, Snyderman SE, Lambert M, Qureshi IA, Shapira SK, Sansaricq C, et al. Molecular basis of phenotypic variation in patients with argininemia. *Hum Genet* 1995;96(3):255-60.
- Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcao A, Fonseca H, Bogas M, Osorio RV. Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 3):S133-8.
- Waisbren SE, Gropman AL, Batshaw ML. Improving long term outcomes in urea cycle disorders-report from the Urea Cycle Disorders Consortium. *J Inherit Metab Dis* 2016;39(4):573-84.
- Wong D, Cederbaum S, Crombez EA. Arginase deficiency. Dans : Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., éd. GeneReviews®. Seattle, WA : University of Washington; 2014. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1159>.

- Yang CJ, Wei N, Li M, Xie K, Li JQ, Huang CG, et al. Diagnosis and therapeutic monitoring of inborn errors of metabolism in 100,077 newborns from Jining city in China. *BMC Pediatr* 2018;18(1):110.
- Zytkovicz TH, Fitzgerald EF, Marsden D, Larson CA, Shih VE, Johnson DM, et al. Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: A two-year summary from the New England Newborn Screening Program. *Clin Chem* 2001;47(11):1945-55.

ANNEXE A

Stratégie de repérage de la littérature scientifique

PubMed (NLM)

Limites : 2000 – 23 mai 2017; anglais et français

Dernière mise à jour : janvier 2019

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

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

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

Embase (OvidSP)

Limites¹⁵ : 2000 - 25 avril, 24 mai et 6 juin 2017; anglais et français; Embase; articles, erratum, rapports, revues, études sommaires

Dernière mise à jour : janvier 2019

- #1 *newborn screening/
 #2 *mass screening/
 #3 newborn/
 #4 #1 OR (#2 AND #3)
 #5 inborn error of metabolism/

¹⁵ 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 employant le vocabulaire libre et contrôlé, respectivement, sans utiliser l'outil « *exclude MEDLINE* » d'Embase (retrait des doublons manuellement).

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

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

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

Limites : 2000 – 26 avril 2017; anglais et français

Dernière mise à jour : janvier 2019

- #1 (newborn* OR new born* OR neo nat* OR neonat*).ti,ab
- #2 screen*.ti,ab
- #3 ((inborn OR inherit*) ADJ4 (error* OR ((metabol* OR genet* OR amino acid* OR urea cycle* OR organic acid*) ADJ4 (disord* OR diseas* OR defect*)) OR IEM)).ti,ab
- #4 ((CIT ADJ2 (I OR II)) OR citrullinemia* OR citrullinaemia* OR citrullinuri* OR argininosuccinic aciduri* OR argininosuccinicaciduri* OR argininemia* OR argininaemia* OR hyperargininemia* OR hyperargininaemia* OR AGR OR arginase OR ARG OR citrin OR ASS OR ((argininosuccin* OR arginosuccin* OR ((arginino OR argino) ADJ2 succin*)) ADJ2 (synthase* OR synthetase* OR lyase*))).ti,ab
- #5 (triple H syndrome OR (HHH ADJ2 syndrome) OR hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria OR hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria OR (hyperornithin* ADJ2 (hyperammon* ADJ2 homocitrullinuri*)) OR (ornithine ADJ2 (translocase* OR transporter*))).ti,ab
- #6 (propionic acidemia* OR propionic acidemia* OR propionicaacidemia* OR propionicaacidemia* 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 tcb1r 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 uridytransferase) OR ((uridylyl OR uridyl) AND transferase))) OR (galactosemia* AND (2 OR II)) OR GALK OR galactokinase* OR (galactosemia* AND (3 OR III)) OR GALE OR ((UDPglucose OR (UDP* AND galactose*)) AND epimerase*))).ti,ab
- #18 #1 AND #2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17)

Stratégie de repérage de la littérature 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

Dernière mise à jour : janvier 2019

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 (new-born* 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 (new-born* 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 (new-born* 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 (new-born* 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 (new-born* 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 (new-born* 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
- #5 #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)

<https://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)

<https://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.biagg.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

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

British Columbia Medical Services Commission

<https://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-precoces/>

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

<https://ukgt.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://cusc.ca/laboratoires-biologie-medecale>

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>

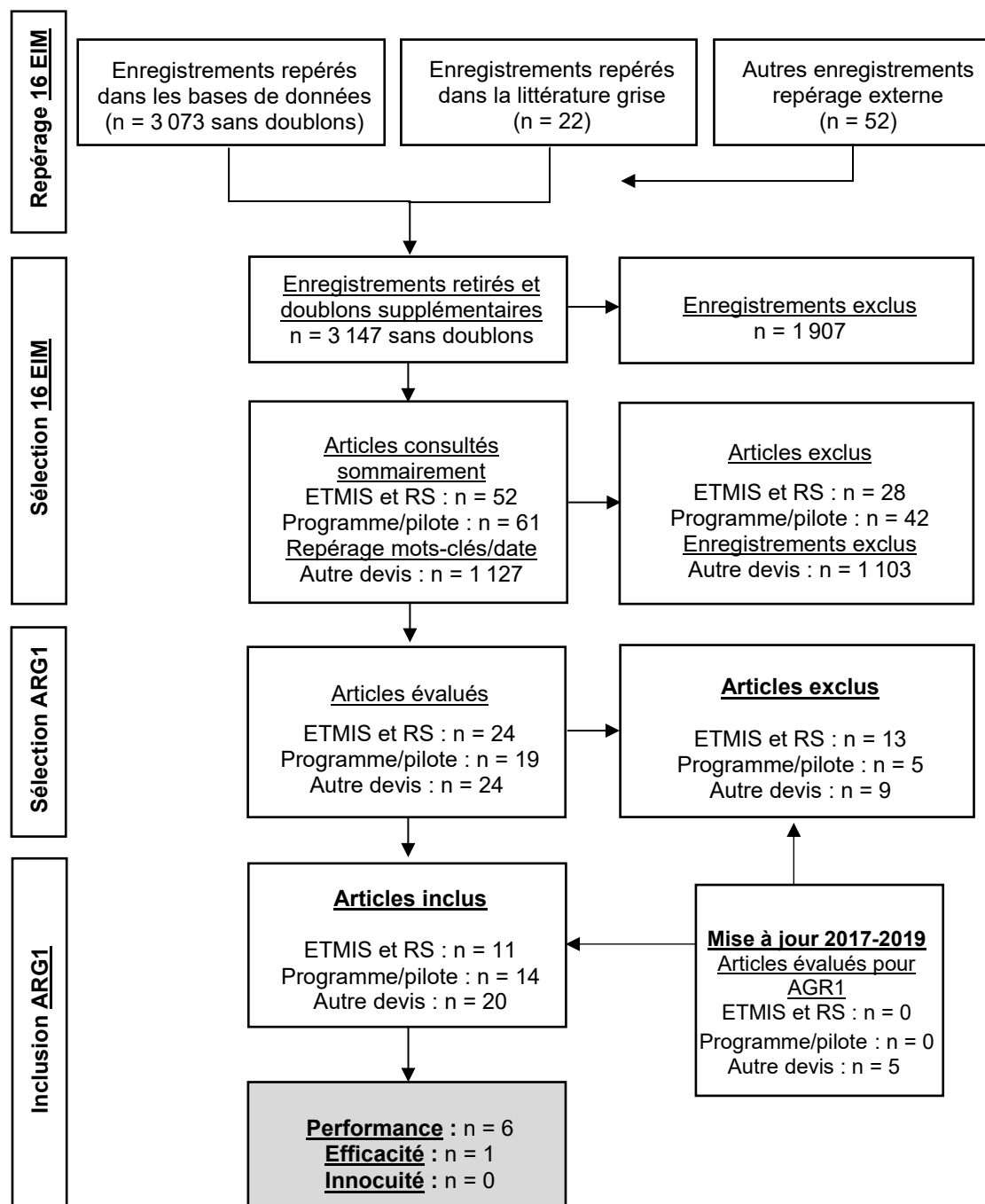
ANNEXE B

Processus de sélection de la littérature pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage de l'ARG1

Figure B1 Diagramme de flux pour la littérature sélectionnée afin d'évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage de l'ARG1

Années incluses dans le repérage :

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



ANNEXE C

Moment opportun du dépistage néonatal

Tableau C1 Âge médian à l'apparition des symptômes et âge médian au diagnostic

Critères	Catégorie d'âge	UCDC	E-IMD
Nombre de cas (total de 37 patients)		24	13
Mode de diagnostic*	Symptomatique	14	7
	Antécédents familiaux	2	2
	Dépistage néonatal	4	4
Âge médian aux symptômes (n)[†] [Q1-Q3]	< 28 jours	11 jours (2/3) [7-14]	n.r. (1)
	≥ 28 jours	2,1 ans (14/15) [0,5-4]	2,2 ans (6/7) [0,1-3,9]
Âge médian au diagnostic (n) [Q1-Q3] (Délai médian)	Asymptomatique	30 jours (1) [30-30]	21 jours (4) [9-36]
	< 28 jours	1,1 an (3) [0,02-5] (3 ans) (2)	0,7 an (1) [0,7-0,7] (n.r.)
	≥ 28 jours	3 ans (13) [2-8] (0 jour) (13)	3,6 ans (6) [0,1-6] (1 jour) (5)
Âge médian au dernier suivi médical (n) [Q1-Q3]		16,9 ans (21) [5,8-23,2]	8,1 ans (13) [5,6-10,7]
Âge médian au décès (n) [Q1-Q3]		28 ans (2) [10,5-45,6]	n.r.

Données tirées de Posset et ses collaborateurs [2019].

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

L'information est rapportée pour 33 patients.

† Le moment de l'apparition des symptômes est mentionné pour 26 patients, alors que l'âge précis a été rapporté pour 22 patients.

Sigles et abréviations : n : nombre; n.r. : non rapporté; [Q1-Q3] : quartile 1 et quartile 3.

Tableau C2 Provenance géographique des cas rapportés dans quatre études européennes

Région géographique	Posset <i>et al.</i> , 2019	Posset <i>et al.</i> , 2016	Rüegger <i>et al.</i> , 2014	Martin-Hernandez <i>et al.</i> , 2014
États-Unis	21	s.o.		
France	3	3		
Allemagne	1	1	1	
Espagne	1	1		2
Royaume-Uni	0	2	2	
Suisse	3	0	3	
Italie	1	1		
Canada	3	s.o.		
Portugal	2	2		
Pays-Bas	0	0	0	
Danemark	0	0		
République tchèque	0	0		
Belgique	0	0		
Pologne	0	0		
Autriche	2	2	2	
Croatie	0	0		
Serbie	0	0		
Grèce	0	0		
Total par étude	37	12	8	2

Les cases grises correspondent aux cas possiblement communs à plusieurs études.

Abréviation : s.o. : sans objet.

Tableau C3 Âge moyen à l'apparition des symptômes et âge moyen au diagnostic

Étude Région géographique	Nombre de cas	Mode de diagnostic	Âge moyen symptômes (n)	Âge moyen au diagnostic (n) [Délai moyen]	Âge moyen au dernier suivi médical
Posset <i>et al.</i> , 2016 Europe	12	Sympt. : 7 AF : 1 DN : 4	Asympt. (3) repéré par DN > 28 j : 3,7 ans (5)	DN : 17 j (4) ≤ 28 j : 0,7 an (1) > 28 j : 5,1 ans (6) [1,4 an] AF : 42 j (1)	11,8 ans
Rüegger <i>et al.</i> , 2014* Autriche Allemagne Pays-Bas Suisse Royaume-Uni	8	Sympt. : 4 AF : 3 DN : n.t.	1 an (8)	2,6 ans [2,5 ans]	23,5 ans
Martin- Hernandez <i>et al.</i> , 2014 Espagne	2	Sympt. : 1 AF : 0 DN : 1	Asympt. (1) repéré par DN ≤ 28 j : 2 jr (1)	n.r.	n.r.

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

* Cas atypiques de maladies du cycle de l'urée : symptomatiques après la période néonatale, maladie bénigne, présentation clinique inhabituelle, asymptomatiques (AF et DN).

Sigles et abréviations : AF : antécédents familiaux; Asympt. : cas asymptomatique; DN : dépistage néonatal; n : nombre; n.r. : non rapporté; n.t. : non testé; Sympt. : cas symptomatique.

ANNEXE D

Description des études primaires et des résultats du test de dépistage néonatal par MS/MS de l'ARG1

Étude Pays (région)	Période Nombre de participants	Âge au prélèvement	Tests de dépistage et tests diagnostiques		Résultats des tests de dépistage et tests diagnostiques			
			Marqueurs ciblés (valeur seuil ou ratio)	Démarche à compléter pour le Dx	Patients référés	Vrais positifs	Faux négatifs	Faux positifs
Yang <i>et al.</i> , 2018 Chine (Ville de Jining)	Prog. : 2014-2015 n = 100 077	3-37 j (âge moyen de 5,2 j)	Arginine (> 60 µmol/l)	Arginine, ADN	37	2	n.r	35
Lim <i>et al.</i> , 2014 Singapour	Pilote : 2006-2010 Prog. : 2010-2014 n = 177 267	> 24 h (âge moyen de 47,9 h)	Citrulline (> 40 µmol/l) Citrulline/phénylalanine (> 0,55) Citrulline/Arginine (> 5,0)	AAP Ammoniaque ADN	7	0	0	7
Couce <i>et al.</i> , 2011 Espagne (Galice)	Prog. : 2000-2010 n = 210 165	2000 à 2002 : 5-8 j ≥ 2003 : 3 j	Arginine (35 µmol/l) Acide orotique 639 µmol/mol créatine	Arginine ADN ENZ	1	1	0	0
Vilarinho <i>et al.</i> , 2010 Portugal, Madère, Açores	Prog. : 2004-2008 n = 316 243	3-6 j	Arginine (> 50 µmol/l)	Arginine Ammoniaque Acide orotique urinaire ADN	1	1	0	n.r.
Feuchtbaum <i>et al.</i> , 2006 États-Unis (Californie)	Pilote : 2002-2003 n = 353 894	n.r.	Arginine (≥ 50 µmol/l)* Arginine/Ornithine (> 1,4)*	n.r.	20	1	0	19
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 États-Unis (Nouvelle-Angleterre)	Pilote : 1999-2001 n = 164 000	24-72 h	Arginine (132 µmol/l) Arginine/Ornithine (1,0)	Analyse pour maladies métaboliques	3	1	0	2

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

* Selon Therrell et ses collaborateurs [2017].

Sigles et abréviations : AAP : acides aminés plasmatiques; AAU : acides aminés urinaires; ADN : acide désoxyribonucléique; AOU : acides organiques urinaires, ENZ : activité enzymatique; n : nombre; n.r. : non rapporté; Prog. : programme; 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

