

AVIS

Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem de l'acidurie argininosuccinique (ASA)

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

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



Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem de l'acidurie argininosuccinique (ASA)

Rédaction

Isabelle Létourneau
Mélanie Lalancette-Hébert
Ferdaous Roussafi

Collaboration

Jean-François Boivin

Coordination scientifique

Stéphane Gilbert
Julie Lessard
Joël Brabant

Direction

Catherine Truchon
Ann Lévesque
Élisabeth Pagé

Le présent rapport a été présenté au Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) à ses réunions du 7 avril 2022 et du 22 septembre 2022.

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

Membres de l'équipe de projet

Auteures principales

Isabelle Létourneau, Ph. D.
Mélanie Lalancette-Hébert, Ph. D.
Ferdaous Roussafi, M. Sc, Ph. D.

Collaborateur interne

Jean-François Boivin, M.D., D. Sc.

Coordonnateurs et coordonnatrice scientifiques

Stéphane Gilbert, Ph. D.
Julie Lessard, Ph. D.
Joël Brabant, M. Sc.

Adjointe à la directrice

Élisabeth Pagé, Ph. D., M.B.A

Directrice adjointe, volets scientifique et transversal

Ann Lévesque, Ph. D.

Directrice

Catherine Truchon, Ph. D., M. Sc. Adm.

Repérage de l'information scientifique

Mathieu Plamondon, M.S.I.
Bin Chen, *tech. doc.*

Soutien administratif

Jacinthe Clusiau
Sonia Morisset
Jean Talbot

Équipe de l'édition

Hélène St-Hilaire
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de
Littera Plus, révision linguistique
Alain Gélinas, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2023
ISBN 978-2-550-94142-2 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2023

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem de l'acidurie argininosuccinique (ASA). Avis rédigé par Isabelle Létourneau, Mélanie Lalancette-Hébert et Ferdaous Roussafi. Québec, Qc : INESSS; 2023. 97 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 consultatif sont :

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

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

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

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

D^{re} Isabelle De Bie, médecin généticienne, Hôpital de Montréal pour enfants, CUSM

M^{me} Suzie Tremblay, infirmière clinicienne, CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean, Hôpital de Chicoutimi

Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage

Présidente

D^{re} Ewa Sidorowicz, Médecin interniste et gestionnaire DSP retraitée, Centre universitaire de santé McGill

Membres

M. Vincent Beaucher, Chargé de cours, Université de Sherbrooke

D^{re} Stella Brunet, Médecin spécialiste en médecine interne générale, professeure d'enseignement clinique, CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

D^{re} Nathalie Cormier, Médecin de famille, GMF Harricana Amos, Chargée d'enseignement clinique à l'Université de Montréal, GMF-U Les Eskers

D^{re} Paola Diadori, Médecin spécialiste en neurologie, Professeure agrégée de clinique, départements de neurosciences et pédiatrie, Université de Montréal

D^{re} Madeleine Durand, Médecin spécialiste, M. Sc., Service de médecine interne du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Chercheuse au Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Professeure agrégée de clinique, Faculté de médecine de l'Université de Montréal

D^r Guy Fink, Ph.D., Biochimiste clinique, Service de biochimie, département clinique de médecine de laboratoire au CIUSSS de l'Estrie-CHUS, Professeur associé, département de biochimie - génomique fonctionnelle, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

M. Jean-Simon Fortin, Conseiller en éthique, Centre d'éthique du CISSS de Laval

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

M^{me} Suzanne Kocsis Bédard, Professionnelle de recherche, Équipe de rhumatologie - Centre de recherche du CHUS - CIUSSS de l'Estrie-CHUS

D^r Christian Lavallée, Médecin spécialiste en maladies infectieuses et microbiologie médicale, Directeur médical, grappe Optilab Montréal-CHUM

Autres contributions

L'Institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont agi à titre de lectrices externes :

D^{re} Daniela Buhas, médecin généticienne, Hôpital de Montréal pour enfants, CUSM

D^{re} Amaryllis Ferrand, néonatalogiste, Hôpital général juif de Montréal, Centre universitaire de santé McGill, et candidate au doctorat en sciences biomédicales, option éthique clinique, Université de Montréal

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 (PQDNS).

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.....	V
SIGLES ET ACRONYMES	VIII
GLOSSAIRE	X
MANDAT.....	1
1 MÉTHODOLOGIE SOMMAIRE	3
1.1 Question décisionnelle.....	3
1.2 Questions d'évaluation	3
1.2.1 Question d'évaluation principale	3
1.2.2 Questions d'évaluation spécifiques	3
1.3 Démarche d'évaluation	3
1.3.1 Revue de la littérature et synthèse	4
1.3.2 Collecte de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels	4
1.4 Délibération et formulation de la recommandation.....	4
1.5 Gestion des conflits d'intérêts	5
2 PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ	6
2.1 Étiologie	6
2.2 Épidémiologie.....	7
2.3 Présentation clinique	9
2.3.1 Forme néonatale	9
2.3.2 Forme tardive	9
2.3.3 Complications secondaires	9
2.3.4 Patients asymptomatiques	10
2.4 Répartition estimée des cas entre les différentes formes.....	11
2.5 Moment de l'apparition des premiers signes et symptômes.....	12
2.5.1 Moment opportun	13
2.6 Errance diagnostique.....	14
3 MODALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES.....	15
3.1 Modalités diagnostiques	15
3.1.1 Modalités diagnostiques	15
3.2 Modalités de traitement et de suivi.....	15
3.2.1 Modalités de traitement et de suivi	15
3.3 Efficacité du traitement	16
3.4 Pronostic	17
3.5 Mortalité	21
4 PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE	23
4.1 Performance du dépistage au Québec.....	23

4.1.1	Test de dépistage et référence diagnostique au Québec	23
4.1.2	Modalités diagnostiques au Québec	23
4.1.3	Performance du dépistage néonatal de l'ASA au Québec	23
4.2	Description des études primaires	24
4.2.1	Population et prélèvement sanguin	24
4.2.2	Test de dépistage et référence diagnostique	24
4.2.3	Confirmation diagnostique	25
4.3	Résultats sur la performance	25
4.3.1	Sensibilité, spécificité et valeur prédictive	25
4.3.2	Taux de référence et taux de détection	25
4.4	Faux négatifs et faux positifs	28
5	EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL	29
5.1	Description des études primaires	29
5.2	Limites des études	31
5.3	Complications neurocognitives et troubles du mouvement	32
5.4	Complications métaboliques	34
5.5	Mortalité	36
6	INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL	37
6.1	Faux positifs	37
6.2	Faux négatifs	38
6.3	Formes tardive et asymptomatique	38
6.4	Détection de maladies secondaires	38
6.5	Détection de cas asymptomatiques	39
7	STATUT DU DÉPISTAGE NÉONATAL	40
8	ASPECTS ORGANISATIONNELS ET ÉCONOMIQUES	43
8.1	Trajectoire de soins au Québec	43
8.2	Aspects organisationnels	46
8.3	Revue de la littérature économique sur le dépistage de l'acidurie argininosuccinique	47
8.3.1	Caractéristiques des études	47
8.3.2	Principaux résultats des études sur l'efficacité	48
8.3.3	Limites des études	51
8.4	Analyse d'impact budgétaire	51
	DISCUSSION	54
	CONSTATS FINAUX	58
	PROCESSUS DÉLIBÉRATIF	60
	RECOMMANDATION	62
	RÉFÉRENCES	63

ANNEXE A.....	73
Méthodologie.....	73
Stratégie de collecte de l'information contextuelle et des savoirs expérimentiels	77
ANNEXE B.....	81
Stratégie de repérage de la littérature scientifique et de la littérature grise	81
ANNEXE C.....	92
Processus de sélection de la littérature pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage de l'ASA	92
ANNEXE D.....	93
Raisons de l'exclusion des publications non retenues pour l'évaluation de la performance, de l'efficacité et de l'innocuité du dépistage de l'ASA	93
ANNEXE E.....	95
Description des études primaires et des résultats du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de l'acidurie argininosuccinique	95
ANNEXE F	97
Appréciation de la qualité méthodologique des études retenues	97

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Prévalence de l'ASA.....	8
Tableau 2	Répartition de la forme néonatale, de la forme tardive et de la forme asymptomatique parmi les groupes de patients.....	11
Tableau 3	Âge à l'apparition des symptômes et âge au moment du diagnostic.....	12
Tableau 4	Symptômes et complications observés chez les patients atteints de l'ASA.....	18
Tableau 5	Comparaison des complications entre les patients atteints de la forme néonatale ou tardive.....	20
Tableau 6	Pourcentage de décès selon le mode de repérage et la forme de la maladie	21
Tableau 7	Performance du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de l'ASA	27
Tableau 8	Caractéristiques des patients des groupes comparés par Baruteau <i>et al.</i> [2017]	30
Tableau 9	Caractéristiques des patients des groupes comparés par Posset et ses collaborateurs [Posset <i>et al.</i> , 2020; Posset <i>et al.</i> , 2019]	31
Tableau 10	Complications neurologiques.....	33
Tableau 11	Troubles du mouvement.....	34
Tableau 12	Crises d'hyperammoniémie des groupes comparés par Posset et ses collaborateurs [2020] pour la CIT-I et l'ASA jumelées	34
Tableau 13	Autres complications selon Baruteau <i>et al.</i> [2017].....	35
Tableau 14	Décès répertoriés dans l'étude de Baruteau <i>et al.</i> [2017]	36
Tableau 15	Prise de position pour le dépistage néonatal populationnel de l'ASA	41
Tableau 16	Prise de position contre le dépistage néonatal populationnel de l'ASA	41
Tableau 17	Caractéristiques et résultats des études économiques.....	49
Tableau A-1	Critères de sélection des études pour évaluer la performance du test, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal des cinq EIM ciblées	75
Tableau D-1	Raisons de l'exclusion des publications non retenues.....	93
Tableau E-1	Description des études primaires et des résultats du dépistage néonatal de l'ASA.....	95
Tableau F-1	Évaluation des études économiques selon la grille CASP	97

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Cycle de l'urée	7
Figure 2	Schéma du dépistage néonatal des EIM sur échantillon sanguin	43
Figure 3	Protocole de prise en charge initiale et de confirmation diagnostique de l'acidurie argininosuccinique	45
Figure C-1	Diagramme de flux.....	92

RÉSUMÉ

Introduction

L'acidurie argininosuccinique (ASA) est une erreur innée du métabolisme causée par des variants génétiques dans le gène *ASL*, codant pour la protéine argininosuccinate lyase (ASL). L'ASL est impliquée dans le cycle de l'urée, principalement dans le métabolisme de l'arginine. Globalement, la prévalence de l'ASA est d'environ 1 à 9 nouveau-nés sur 100 000, et la maladie peut se présenter sous différentes formes (néonatale, tardive, asymptomatique) en fonction du moment de l'apparition des signes et symptômes. Les complications liées à l'ASA peuvent inclure des épisodes d'hyperammoniémie, des retards du développement, du retard mental, de la trichorrhexie noueuse, de l'épilepsie, des troubles hépatiques et de l'hypertension. Parmi les maladies associées au cycle de l'urée, les patients atteints de l'ASA auront moins d'épisodes d'hyperammoniémie, mais plus de troubles neurologiques liés à leur maladie.

Une errance diagnostique peut être observée, principalement pour les patients atteints de la forme tardive de la maladie. Il serait aussi possible que des patients soient traités pour des conditions secondaires comme l'hypertension sans avoir reçu un diagnostic de l'ASA.

Bien qu'il n'y ait jamais eu d'évaluation de sa pertinence, l'ASA est dépistée au Québec depuis 2018 par spectrométrie de masse en tandem sur un échantillon de sang séché. Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a mandaté l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) afin qu'il évalue la pertinence de maintenir ou non le dépistage néonatal de l'ASA dans le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin.

Méthodologie

Une revue rapide, soit une synthèse de littérature rigoureuse et transparente, a été menée pour documenter les paramètres à l'étude, dont la performance du test, l'efficacité et l'innocuité du dépistage. De plus, une recherche approfondie de la littérature scientifique ainsi que de la littérature grise a été effectuée dans plusieurs bases de données sans limitation quant aux devis d'études pour les autres aspects évalués.

Des données contextuelles et expérientielles ont été recueillies auprès d'un comité consultatif de spécialistes qui exercent en maladies génétiques : biochimiste clinique, nutritionniste, généticien, médecin biochimiste et infirmières.

La mise en commun de l'ensemble de ces renseignements a ainsi permis de dégager des constats sur les différents paramètres à l'étude. Après avoir pris connaissance de ces constats, le Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage de l'INESSS a tenu des délibérations visant à formuler la recommandation finale.

Principaux constats

L'intégration de l'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles permet de formuler les constats suivants.

Pronostic sombre chez les enfants non traités

- Les patients atteints de la forme néonatale (plus de la moitié) de l'ASA auraient un pronostic défavorable comparativement aux patients atteints de la forme tardive.
- Tous les patients symptomatiques peuvent développer des complications neurologiques.
- Entre 6 et 15 % des patients atteints de l'ASA décéderaient des suites de la maladie.

Le traitement améliorerait partiellement le pronostic

- Le traitement est constitué d'une diète restreinte en protéines et d'une supplémentation en arginine; certains patients peuvent aussi recevoir des agents épurateurs de l'ammoniaque.
- Le traitement pourrait réduire les crises d'hyperammoniémie et prévenir les troubles cognitifs.
- Le traitement ne préviendrait pas toutes les complications neurologiques.

Un test de dépistage fiable et valide existe, mais il ne serait pas réalisé en temps opportun pour environ la moitié des patients

- La sensibilité et la spécificité du dépistage de l'ASA respectent les normes du cadre de référence du MSSS.
- Le taux de référence est faible et respecte les normes du PQDNSU, alors que le taux de détection varie entre 0 et 1 : 177 000.
- La majorité des nouveau-nés atteints de la forme néonatale présenteraient des symptômes avant l'obtention de leur résultat de dépistage néonatal.

L'efficacité du dépistage néonatal est mitigée

- Les patients soumis au dépistage durant la période néonatale auraient une crise d'hyperammoniémie initiale moins sévère que les patients repérés d'après leurs signes cliniques.
- Le dépistage néonatal semble procurer un avantage quant au risque de développer un trouble neurologique, des troubles du mouvement et de la trichorrhée noueuse.

- Le dépistage néonatal n'aurait pas d'effet sur le nombre annuel de crises d'hyperammoniémie, les risques de convulsions, de complications hépatiques, d'hypokaliémie et de diarrhées sévères.
- Le dépistage néonatal ne semble pas avoir d'effet sur les risques de mortalité, bien qu'une tendance non statistiquement significative semble être observée en faveur du dépistage néonatal.

Le fardeau économique du dépistage néonatal de l'ASA demeure incertain

- Les données disponibles ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité du dépistage néonatal de l'ASA. Les résultats des études disponibles dans la littérature sont difficilement comparables et transposables au contexte québécois.
- L'analyse d'impact budgétaire n'a pas pu être réalisée en raison des incertitudes entourant la prévalence et la performance du test de dépistage ainsi que de l'absence des coûts additionnels sur la plateforme MS/MS liés au maintien ou aux économies associées au retrait du dépistage de l'ASA de même que de l'impossibilité d'effectuer une comparaison avant et après la mise en place du dépistage.

Délibérations et recommandation

Lors des délibérations, les membres du CDP – Approches diagnostiques et dépistage ont souligné que l'évaluation de la pertinence clinique du dépistage néonatal de l'ASA était complexe. Le dépistage est en effet déjà implanté au Programme québécois de dépistage néonatal sanguin (PQDNS), et il ne semble y avoir aucun avantage apparent au fait de retirer cette maladie du programme. Les membres ont par ailleurs soulevé le fait que les nouveau-nés atteints de la forme précoce présenteraient des symptômes avant l'obtention de leur résultat de dépistage, mais que l'impact du dépistage serait néanmoins positif pour les nouveau-nés atteints d'une forme tardive de la maladie. À la lumière de l'ensemble de ces différents constats, les membres du CDP – Approches diagnostiques et dépistage se sont prononcés à l'unanimité en faveur du maintien du dépistage de l'ASA au Programme québécois de dépistage néonatal sanguin.

L'INESSS recommande le maintien du dépistage de l'acidurie argininosuccinique (ASA) par spectrométrie de masse en tandem à la plateforme sanguine du Programme québécois de dépistage néonatal.

La pertinence de maintenir le dépistage d'ASA pourrait être réévaluée ultérieurement, comme pour toutes les autres maladies dépistées, afin de les prioriser et de déterminer si ce dépistage demeure pertinent dans le contexte québécois. Advenant une réévaluation, il serait toutefois nécessaire que des données québécoises soient disponibles, tant les données du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin que des données sur l'état de santé et le suivi des personnes atteintes. Un registre des maladies rares, comme mentionné dans la Politique québécoise pour les maladies rares, pourrait permettre de colliger les données nécessaires à une telle réévaluation [MSSS, 2022a].

SUMMARY

Assessment of the relevance of tandem mass spectrometry-based newborn blood spot screening for argininosuccinic aciduria (ASA)

Introduction

Argininosuccinic aciduria (ASA) is an inborn metabolic error caused by genetic variants in the *ASL* gene, encoding the argininosuccinate lyase protein (ASL). ASL is involved in the urea cycle, primarily in arginine metabolism. Overall, ASA prevalence is approximately 1 to 9 per 100,000 newborns, and the disease can present in different forms (neonatal, late, asymptomatic) depending on the timing of the onset of signs and symptoms.

Complications associated with ASA can include episodes of hyperammonemia, developmental delays, mental retardation, trichorrhexis nodosum, epilepsy, liver disorders and hypertension. Among the diseases associated with the urea cycle, patients with ASA will have fewer episodes of hyperammonemia, but more neurological disorders related to their disease.

Diagnostic delay may occur, primarily in patients with the late stage of the disease. It is also possible for patients to be treated for secondary conditions such as hypertension without having received an ASA diagnosis.

Although there has never been a relevance assessment conducted, ASA has been screened in Québec since 2018 using tandem mass spectrometry on a dried blood sample. The Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) mandated the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to assess maintaining, or not, newborn screening for ASA as part of the in the Québec Neonatal Blood and Urine Screening Program.

Methodology

A rigorous and transparent synthesis of the literature, in the form of a quick review, was conducted to document the parameters under study, including test performance, screening efficacy and safety. In addition, an extensive search of the scientific literature as well as grey literature was conducted across limitless multiple databases to study designs for other aspects assessed.

Contextual and experiential data were collected from an advisory committee of specialists in genetic diseases: clinical biochemist, nutritionist, geneticist, biochemist physician and nurses.

The compilation of this information allowed us to identify findings on the various parameters under study. After reviewing these findings, the *Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage*, held discussions to formulate the final recommendation.

Major Findings

The integration of all scientific, contextual, and experiential data has led to the following findings.

Poor prognosis for untreated children

- Patients with the neonatal form (more than half) of ASA have a poor prognosis compared with patients with the late form.
- All symptomatic patients may develop neurologic complications.
- Between 6% and 15% of patients with ASA die from the disease.

Treatment may partially improve prognosis

- Treatment consists of a protein-restricted diet and arginine supplementation; some patients may also receive ammonia scavengers.
- Treatment may reduce hyperammonia attacks and prevent cognitive impairment.
- Treatment will not prevent all neurological complications.

A reliable and valid screening test exists, but it is not performed in a timely manner for about half of patients

- ASA sensitivity and specificity screening meet MSSS standards.
- The baseline rate is low and meets PQDNSU standards, while the detection rate ranges from 0 to 1:177,000.
- The majority of newborns with the neonatal form present with symptoms before their newborn screening result.

Newborn screening effectiveness is mixed

- Patients screened during the infantile period have a less severe initial hyperammonia attack than patients identified by clinical signs.
- Newborn screening appears to provide an advantage for the risk of developing a neurological disorder, movement disorders, and trichorrhexis nodosum.
- Newborn screening does not appear to have an effect on the annual number of hyperammonia attacks, risk of seizures, liver complications, hypokalemia, and severe diarrhea.
- Newborn screening does not appear to have an effect on mortality risks, although a non-statistically significant trend appears to be observed in favour of newborn screening.

The economic burden of ASA newborn screening remains unclear

- The available data are inconclusive as to the efficiency of ASA newborn screening. The results of studies available in the literature are difficult to compare and apply to Québec.

- A budget impact analysis could not be conducted because of uncertainties surrounding the prevalence and performance of the screening test and the absence of additional costs on the MS/MS platform related to the maintenance or savings associated with the withdrawal of ASA screening, as well as the impossibility of making a comparison before and after screening was introduced.

Discussions and Recommendation

During discussions, the members of the *Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage* noted that assessing clinical relevance of ASA newborn screening is complex. Screening is already in practice in the Québec blood screening program, and there appears to be no apparent benefit to removing this condition from the program. Members also raised the point that newborns with the early form might have symptoms before they get their screening result, but that screening would still have a positive impact on newborns with the late form of the disease. In light of all these various findings, the members of the *Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage* were unanimously in favour of maintaining ASA screening in the Québec newborn blood screening program.

INESSS recommends maintaining screening for argininosuccinic aciduria (ASA) by tandem mass spectrometry in the blood platform of the Québec newborn screening program.

The relevance of maintaining ASA screening could be reassessed at a later date, as for all other screened diseases, in order to prioritize them and determine whether this screening remains relevant in Québec. In the event of a reassessment, however, it would be necessary for Québec data to be available (both Québec Neonatal Blood and Urine Program data and health status and follow-up data of affected individual). A rare disease directory, as mentioned in the *Politique québécoise pour les maladies rares*, could make it possible to collect the data required for such a reassessment [MSSS, 2022a].

SIGLES ET ACRONYMES

ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
ADN	Acide désoxyribonucléique
ALT	Alanine aminotransférase
Arg	Arginine
ARG1	Hyperargininémie
ASA	Acidurie argininosuccinique ou acide argininosuccinique
ASL	Argininosuccinate lyase
AVQ	Année de vie gagnée
CASP	<i>Critical Appraisal Skills Program-Economic Evaluation Checklist</i>
CDP	Comité délibératif permanent
CHU	Centre hospitalier universitaire
CHUS	Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
Cit	Citrulline
CIT-I	Citrullinémie de type I
CIT-II	Citrullinémie de type II
CLIR	<i>Collaborative Laboratory Integrated Reports</i>
CORD	Canadian Organization for Rare Disorders
cSDS	<i>Cognitive standard deviation score</i>
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
EEG	Électroencéphalogramme
EIM	Erreur innée du métabolisme
E-IMD	European registry and network for intoxication type metabolic diseases
ETMIS	Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
FN	Faux négatif
FP	Faux positif
Glu	Glutamate
HAS	Haute Autorité de Santé
HCN	Health Council of the Netherlands
HGSA	Human genetics society of Australasia
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
NH ₄	Ammoniac
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NO	Oxyde nitrique
NOS	Synthase d'oxyde nitrique
OHIP	Assurance-santé de l'Ontario (Ontario Health Insurance Plan)
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
OTC	Ornithine transcarbamylase
PAQTMH	Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires
Phe	Phénylalanine
PQDNS	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin
PQDNSU	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire
QALY	Année de vie ajustée en fonction de la qualité
QI	Quotient intellectuel
RCEI	Ratio coût-efficacité incrémental
RQMO	Regroupement québécois des maladies orphelines
UCDC	<i>Urea Cycle Disorder Consortium</i>
UK NSC	United Kingdom National Screening Committee
VP	Vrai positif
VPP	Valeur predictive positive
VS	Valeur seuil

GLOSSAIRE

Allèles

Formes alternatives d'un gène qui diffèrent par la séquence des nucléotides qui composent l'acide désoxyribonucléique (ADN)¹.

Analyse coût-efficacité

Évaluation économique consistant à comparer différentes options, dans laquelle les coûts sont mesurés en unités monétaires et les résultats sont exprimés en unités naturelles – nombre de décès évités, nombre de cas évités, années de vie gagnées, par exemple. Définition inspirée d'INESSS [2018].

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

Le concept de quality-adjusted life year (QALY) combine durée de vie et qualité de vie dans une même mesure. Cet indicateur composé est calculé en estimant les années de vie restantes pour un patient qui reçoit une intervention spécifique et en pondérant chaque année par un score de qualité de vie (sur une échelle de 0 à 1). Lorsque plusieurs interventions sont comparées, les gains (ou pertes) de QALY peuvent être comparés aux coûts additionnels. Définition inspirée de National Institute for Health and Care Excellence (NICE)².

Biais de sélection

Biais dû à une erreur dans l'estimation de l'effet d'une intervention à cause de la façon dont les sujets ont été choisis dans la population étudiée [INESSS, 2018].

Décompensation métabolique

Rupture de l'équilibre métabolique, qui entraîne une altération généralement rapide de l'état de santé, survenant au cours de l'évolution d'une maladie jusque-là latente ou bien tolérée en raison de mécanismes de compensation homéostatiques ou de suppléance¹.

Errance diagnostique

Délai entre l'apparition des symptômes et l'établissement du diagnostic et de la prise en charge optimale. Ce délai peut s'accompagner d'une quête diagnostique avec multiplication des consultations médicales¹.

Essai

Analyse ou test de laboratoire effectué sur un prélèvement d'un fluide ou d'un tissu du corps visant à déterminer la composition, la concentration ou l'activité biologique d'une substance¹.

¹ Définition proposée par les auteurs.

² <https://www.nice.org.uk/Glossary>.

Faux négatif

Un résultat faux négatif se produit lorsque le test de dépistage donne un résultat négatif, alors que le patient est réellement atteint de la maladie¹.

Faux positif

Un résultat faux positif se produit lorsque le test de dépistage donne un résultat positif, mais que les tests de confirmation diagnostique infirment cette information par un résultat négatif, et le patient est considéré comme non atteint¹.

Génotype

Constitution génétique d'un individu ou, par extension, allèles hérités pour un ou plusieurs gènes spécifiques¹.

Hétérozygote

Individu qui a hérité de deux allèles différents pour un gène donné¹.

Hétérozygote composite

Terme employé en génétique dans le contexte d'une maladie à transmission autosomique récessive pour désigner la présence d'un variant génétique pathogène différent sur chacun des deux allèles d'un même gène¹.

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 parents¹.

Phénotype

Ensemble de caractéristiques biochimiques, physiologiques ou physiques d'un individu résultant de l'interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux¹.

Porteur

Personne qui est hétérozygote pour un variant génétique pathogène associé à une maladie généralement transmise selon un mode de transmission autosomique récessif. Dans ce cas, le porteur ne présente pas la maladie, mais il peut transmettre le variant génétique à sa descendance¹.

Ratio coût-efficacité incrémental (RCEI)

Indice d'efficience incrémental qui traduit la différence de coût entre une nouvelle intervention et l'intervention de référence qui devra être investie pour obtenir une unité d'efficacité supplémentaire, par exemple une année de vie gagnée. Définition inspirée de Crochard-Lacour et LeLorier [2000].

¹ Définition proposée par les auteurs.

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 dépistage¹.

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 dépistage¹.

Test de deuxième intention

Test complémentaire effectué lorsque le test initial s'est révélé positif, et généralement réalisé sur le même prélèvement, dans le but de discriminer entre plusieurs maladies ou de réduire le nombre de nouveau-nés référés pour un bilan diagnostique¹.

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 »¹.

¹ Définition proposée par les auteurs.

MANDAT

Les erreurs innées du métabolisme (EIM) sont des maladies métaboliques héréditaires rarement observées chez les nouveau-nés (prévalence de 1 sur 10 000 à 1 sur 1 000 000 nouveau-nés) [Millington, 2002], mais leur prévalence collective est élevée (1 sur 800 nouveau-nés) [Mak *et al.*, 2013]. Les EIM sont causées par des variants génétiques dans un gène codant pour une enzyme ou un transporteur impliqué dans une voie métabolique. L'accumulation ou la carence en métabolites qui en résulte peut avoir des conséquences critiques pour les fonctions de divers organes, voire entraîner le décès. Le moment de l'apparition des symptômes et la sévérité des manifestations cliniques diffèrent selon les EIM, mais aussi d'un patient à l'autre [Saudubray *et al.*, 2016].

Le principal objectif du dépistage néonatal est d'identifier des nouveau-nés atteints d'une EIM avant l'apparition des symptômes pour les prendre en charge rapidement et tenter d'améliorer leur pronostic [Hinton *et al.*, 2016]. L'introduction de la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) au cours des années 1990 a permis de détecter plusieurs métabolites à partir d'un même prélèvement sanguin sur un papier buvard [Mak *et al.*, 2013]. Dans le cadre du dépistage néonatal des EIM, le protocole le plus fréquemment appliqué est l'analyse commune du profil des acides aminés et des acylcarnitines [AETMIS, 2007].

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

Tous les nouveau-nés admissibles au régime d'assurance maladie du Québec, qui naissent au Québec, peuvent bénéficier du dépistage néonatal. Par conséquent, un prélèvement sanguin est réalisé aux fins du dépistage par le personnel infirmier ou la sage-femme lorsque le bébé a entre 24 et 48 heures de vie, et il est déposé sur un papier buvard. Le CHU de Québec est le centre fiduciaire désigné pour le dépistage néonatal sanguin⁴. Si un test de dépistage présente un résultat positif (ou anormal), le patient est référé à l'un des quatre centres de référence⁵ pour une évaluation diagnostique et une prise en charge [MSSS, 2018b]. Dans certains cas de maladies pour lesquelles le

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

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

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

traitement consiste en un régime restreint en protéines, en lipides ou en glucides, le Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH) peut fournir aux patients les produits nutritionnels thérapeutiques qui sont prescrits [MSSS, 2022b].

En 2017, le ministère de la Santé et des Services sociaux a mandaté l'INESSS afin qu'il évalue la pertinence de dépister spécifiquement certaines erreurs innées du métabolisme. L'INESSS a d'abord publié, en 2019, le résultat des évaluations de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de sept EIM détectées sur la plateforme urinaire⁶, suivi en 2020 des résultats de l'évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin de neuf autres EIM⁷. Dans le cadre du mandat actuel, l'INESSS analyse la pertinence du dépistage de cinq erreurs innées du métabolisme déjà incluses au Programme québécois de dépistage néonatal sanguin (PQDNS). Ces maladies ont été introduites dans le programme de dépistage néonatal sanguin en 2018, mais elles n'avaient pas fait l'objet d'une évaluation individuelle. Le présent avis porte donc sur la pertinence du dépistage néonatal sanguin de l'acidurie argininosuccinique.

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

⁷ Ces neuf avis sur l'homocystinurie, le déficit en β -cétotiolase, la galactosémie, l'acidémie isovalérique, le déficit en biotinidase, le défaut de captation de la carnitine cellulaire, la leucinoase, l'acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique, le déficit en holocarboxylase ont été publiés en juillet 2020 sur le site Web de l'INESSS (*Dépistage des erreurs innées du métabolisme*, consultable à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/evaluation-de-la-pertinence-du-depistage-neonatal-sanguin-de-neuf-erreurs-innees-du-metabolisme.html>).

1 MÉTHODOLOGIE SOMMAIRE

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

1.1 Question décisionnelle

Est-ce que le ministère de la Santé et des Services sociaux devrait maintenir ou retirer le dépistage néonatal sanguin de l'acidurie argininosuccinique (ASA) du Programme québécois de dépistage néonatal?

1.2 Questions d'évaluation

1.2.1 Question d'évaluation principale

Est-ce que le dépistage néonatal sanguin de l'acidurie argininosuccinique (ASA) est pertinent?

1.2.2 Questions d'évaluation spécifiques

- 1) Quelle est la problématique de santé entourant l'ASA?
- 2) Est-ce que le dépistage néonatal de l'ASA est performant, efficace et sécuritaire?
- 3) Quels sont les enjeux éthiques liés au dépistage de l'ASA?
- 4) Quel est l'impact sur le système de santé du maintien ou du retrait de l'ASA du Programme québécois de dépistage néonatal?

1.3 Démarche d'évaluation

L'évaluation a tenu compte de la problématique de la maladie, de la performance du test de dépistage néonatal sanguin, de l'efficacité et de l'innocuité du dépistage néonatal ainsi que des enjeux organisationnels, économiques et éthiques liés au dépistage néonatal de l'ASA.

1.3.1 Revue de la littérature et synthèse

- Revue rapide⁸ de la littérature sur les paramètres de performance du test, l'efficacité et l'innocuité du dépistage ([annexe B](#)).
- Revue sommaire de la littérature relative à la problématique de santé, aux modalités de diagnostic et de traitement et aux enjeux éthiques, socioculturels et organisationnels.
- Évaluation des risques de biais des études portant sur l'efficacité du dépistage, qui sont rapportés de manière qualitative dans le document.
- Synthèse narrative des données et calcul des indicateurs de performance (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, taux de référence, taux de détection) à partir des données fournies dans la littérature portant sur l'évaluation de programmes de dépistage.
- Revue sommaire de la littérature scientifique et grise pour documenter le statut du dépistage à l'international.
- Revue de la littérature économique du dépistage néonatal d'ASA.

1.3.2 Collecte de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels

L'information contextuelle et les savoirs expérientiels ont été obtenus auprès des parties prenantes par l'entremise d'un comité consultatif auquel a été présentée une synthèse des données scientifiques recueillies ([annexe A](#)).

1.4 Délibération et formulation de la recommandation

La délibération et la formulation de la recommandation ont été effectuées avec le soutien du comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage. Une approche délibérative basée sur l'Énoncé de principes du cadre d'appréciation de la valeur des interventions de l'INESSS a été appliquée. Les cinq dimensions considérées sont les dimensions clinique, organisationnelle, socioculturelle, économique et populationnelle.

La délibération relative au maintien ou au retrait du dépistage néonatal de l'ASA du programme s'est déroulée en deux phases. Lors d'une première rencontre, les membres du comité délibératif permanent ont pu apprécier l'ensemble de la preuve disponible dans la littérature en vue de statuer sur la pertinence clinique de maintenir ou non le dépistage néonatal de l'ASA au Programme québécois de dépistage néonatal sanguin. Dans une seconde rencontre, le CDP a pu analyser les enjeux organisationnels et économiques du maintien ou du retrait du programme du dépistage néonatal de l'ASA.

⁸ Une revue rapide se définit comme étant une synthèse de littérature rigoureuse et transparente dans laquelle on accélère le processus de réalisation d'une revue systématique traditionnelle en rationalisant ou en omettant diverses étapes afin de produire des données probantes pour des prises de décision dans un contexte d'urgence sanitaire et émergente, ou de questions d'évaluation jugées hautement prioritaires [Hamel *et al.*, 2021]. L'INESSS établit présentement des lignes directrices pour la rédaction de revues rapides.

1.5 Gestion des conflits d'intérêts

Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités⁹ ont déclaré leurs conflits d'intérêts ou de rôles; ceux-ci sont précisés dans les pages liminaires du présent avis. Les conflits d'intérêts et de rôles déclarés par les membres du comité consultatif et du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage ont été évalués et jugés acceptables par rapport à l'objet de l'évaluation et au mandat qui leur était confié. Les intérêts et rôles indirects ont été divulgués à l'ensemble des membres du comité.

⁹ La liste des membres des comités est présentée dans les pages liminaires de cet avis.

2 PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ

L'étiologie, l'épidémiologie et la présentation clinique de la maladie ainsi que le moment de l'apparition des premiers symptômes sont des aspects essentiels pour permettre de bien cerner la problématique de santé entourant l'acidurie argininosuccinique (ASA).

2.1 Étiologie

L'ASA est un trouble du cycle de l'urée. Le cycle de l'urée est responsable du métabolisme des déchets azotés en urée, qui seront ensuite excrétés. Des variants génétiques dans une ou l'autre des six enzymes du cycle de l'urée ([figure 1](#)) peuvent provoquer des symptômes d'hyperammoniémie. Parmi celles-ci, l'argininosuccinate lyase (ASL) est l'enzyme dont les variants génétiques causent l'ASA. L'ASL a pour fonction de transformer l'acide argininosuccinique en arginine et en fumarate ([figure 1](#)), et elle est principalement exprimée dans le foie, les reins, les fibroblastes et les érythrocytes [Baruteau *et al.*, 2019; Saudubray *et al.*, 2016; Nagamani *et al.*, 1993].

Différents facteurs sont responsables des signes et symptôme chez les patients atteints de l'ASA : l'absence de métabolisme de l'acide argininosuccinique et son accumulation, l'élévation de la concentration d'ammoniaque plasmatique, l'absence de production d'arginine et son impact sur la production d'oxyde nitrique (NO), d'urée, de polyamine, de proline, de glutamate, de créatine, d'agmatine et de radicaux libres [Erez *et al.*, 2011]. Ces radicaux libres pourraient ensuite produire un composé neurotoxique, l'acide guanidino-succinique, [Erez *et al.*, 2011].

De plus, l'activité de l'enzyme ASL, et la présence d'hypoargininémie pourraient toucher le complexe de la synthase d'oxyde nitrique (NOS) [Erez *et al.*, 2011].

Figure 1 Cycle de l'urée

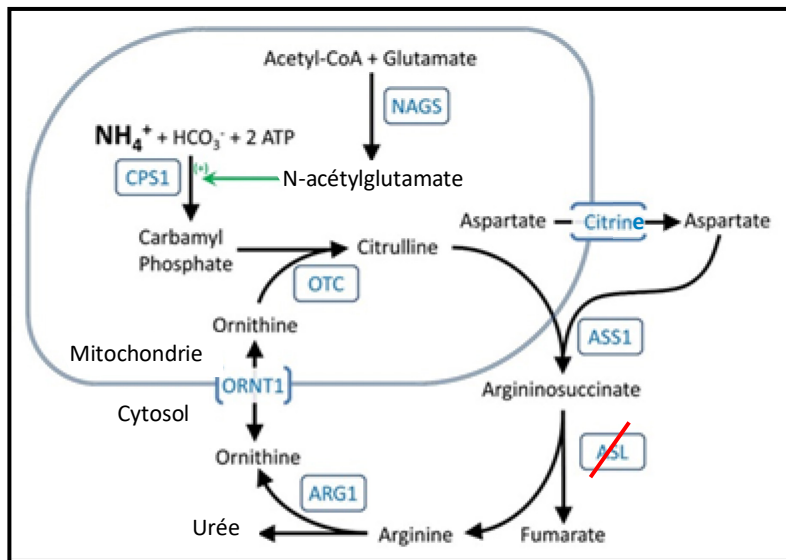


Figure adaptée de Ah Mew *et al.* [2017]. L'absence d'ASL est indiquée par un trait rouge oblique.

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

L'acidurie argininosuccinique est une maladie transmise selon un mode de transmission autosomique récessive. Plus de 140 variants génétiques ont été identifiés dans le gène *ASL* [Baruteau *et al.*, 2019; AlTassan *et al.*, 2018]. Des corrélations entre le génotype et le phénotype biochimique ont pu être observées; cependant, le niveau d'activité enzymatique mesuré ne corrobore pas nécessairement la sévérité du phénotype clinique de la maladie. Il a été suggéré que certaines mutations pourraient toucher non seulement l'activité enzymatique, mais aussi sa stabilité et ses fonctions catalytiques et structurales [Baruteau *et al.*, 2019; Hu *et al.*, 2015].

Des variants génétiques ont été rapportés dans des populations spécifiques et ils sont liés à un effet fondateur. C'est le cas des variants génétiques c.1060C > T (p.Gln354*) et c.346C > T (p.Gln116*) en Arabie saoudite et c.1153C > T (p.Arg385Cys) en Finlande [Baruteau *et al.*, 2019].

2.2 Épidémiologie

La prévalence de l'ASA est estimée entre 1 et 9 cas sur 100 000 nouveau-nés à l'échelle mondiale et à 1 cas sur 100 000 en Europe [Orphanet, 2021]. Une analyse des résultats du dépistage néonatal aux États-Unis a permis d'établir une prévalence au dépistage néonatal de 1 : 305 032. La prévalence a varié considérablement selon les États américains, allant d'aucun cas détecté à 1 : 47 020 [Therrell *et al.*, 2014].

Tableau 1 Prévalence de l'ASA

Pays	Prévalence	Type de détection	Année	Population étudiée (n)	Référence
Japon	1 : 1 121 000	Dépistage néonatal	1997-2015	3 360 000	[Shibata <i>et al.</i> , 2018]
Taiwan	1 : 593 000	Dépistage néonatal	2001-2014	1 390 000	[Shibata <i>et al.</i> , 2018]
Corée du Sud	1 : 1 148 000	Dépistage néonatal	2000-2015	3 440 000	[Shibata <i>et al.</i> , 2018]
Allemagne	1 : 292 000	Dépistage néonatal	2002-2015	7 510 000	[Shibata <i>et al.</i> , 2018]
Émirats arabes unis	1 : 22 675	Dépistage néonatal	2011-2014	136 049	[Al-Jasmi <i>et al.</i> , 2016]
États-Unis	1 : 305 032	Dépistage néonatal	2001-2010	25 012 585	[Therrell <i>et al.</i> , 2014]
Danemark	0	Repérage clinique	2002-2009	674 754	[Lund <i>et al.</i> , 2012]
	1 : 241 945	Dépistage néonatal	2002-2019	967 780	[Lund <i>et al.</i> , 2020]
Australie	1 : 258 533	Repérage clinique	1994-2002	1 551 200	[Wilcken <i>et al.</i> , 2009]
	1 : 230 750	Dépistage néonatal	1998-2002	461 500	
Finlande	1 : 144 000	Repérage clinique	1998-2001	n.r.	[Keskinen <i>et al.</i> , 2008]

Abréviations : n : nombre; n.r. : non rapporté.

Selon les programmes de dépistage canadiens, la prévalence d'ASA dans les Maritimes, en Ontario et en Colombie-Britannique se situerait entre 1 : 60 000 et 1 : 70 000 nouveau-nés [Maritime newborn screening program, 2018a; NSO, 2014; BC perinatal health program, 2009].

Avant 2018, le dépistage néonatal de l'ASA au Québec était fait par la plateforme urinaire. Entre 1973 et 2006, 17 nouveau-nés atteints de l'ASA ont été identifiés parmi 2 469 929 participants au dépistage [Auray-Blais *et al.*, 2007], ce qui suggérerait une prévalence à la naissance d'environ 1 : 145 300. Cependant, les échantillons d'urine étant envoyés par les parents des nouveau-nés à 21 jours de vie, il est possible que des nouveau-nés aient développé des symptômes avant l'envoi de leur échantillon d'urine. En septembre 2018, le dépistage de l'ASA avec une goutte de sang séché a été implanté au Programme québécois de dépistage néonatal sanguin. Selon les résultats du dépistage néonatal sanguin entre août 2018 et septembre 2021, une première estimation

de la prévalence, basée sur cette courte période, serait d'environ 1 : 245 000 au Québec¹⁰.

Les patients atteints de l'ASA peuvent bénéficier du Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH). En 2020, 14 patients étaient inscrits au programme, mais aucun n'avait moins de 1 an [PAQTMMH, 2020; 2019].

Peu d'études ont comparé la prévalence avant et après l'implantation du dépistage de l'ASA. En Australie, la prévalence de la maladie n'aurait pas été touchée par l'implantation du dépistage néonatal, alors qu'au Danemark une augmentation de la prévalence a été observée à la suite de l'implantation du dépistage néonatal ([tableau 1](#)) [Lund *et al.*, 2020; 2012; Wilcken *et al.*, 2009].

2.3 Présentation clinique

L'ASA est une maladie qui peut se présenter sous deux formes, soit néonatale ou tardive. Les signes et symptômes d'hyperammoniémie sont les mêmes pour ces deux formes, mais les patients atteints de l'une ou de l'autre de ces formes pourront aussi souffrir de complications secondaires, avec certains signes et symptômes propres à l'ASA [Erez *et al.*, 2011]. Il est aussi possible, pour un patient, d'être asymptomatique.

2.3.1 Forme néonatale

Les patients qui présentent des signes et symptômes avant 28 jours de vie sont atteints de la forme néonatale de l'ASA. Une hyperammoniémie au cours des premiers jours de vie se manifeste par de la léthargie, de la somnolence, un refus de se nourrir et des vomissements. Les signes et symptômes peuvent progresser vers une tachypnée et de l'alcalose respiratoire et, sans traitement, des convulsions, le coma et la mort peuvent survenir.

2.3.2 Forme tardive

Les patients atteints de la forme tardive de l'ASA souffrent d'épisodes d'hyperammoniémie, généralement à la suite d'une infection ou de stress après la période néonatale. Un patient qui développe des complications secondaires sans avoir subi de crise d'hyperammoniémie est considéré comme souffrant de la forme tardive de la maladie [Kolker *et al.*, 2015a].

2.3.3 Complications secondaires

Parmi les maladies du cycle de l'urée, l'ASA présente, chez environ la moitié des personnes atteintes, un symptôme secondaire unique : la trichorrhexie noueuse. En somme, les cheveux des patients sont souvent ternes et se cassent facilement, et une alopécie partielle pourrait être observée [Nagamani *et al.*, 1993; Baruteau *et al.*, 2017].

¹⁰ Basé sur le nombre de naissances tiré du [Registre des événements démographiques du Québec](#) tenu par l'Institut de la statistique du Québec, et le taux de participation au dépistage néonatal sanguin de 2015 (97,6 %).

Les patients atteints de l'ASA présentent souvent des problèmes neurocognitifs tels que des retards de développement, des troubles cognitifs, un faible quotient intellectuel et des problèmes d'apprentissage [Nagamani *et al.*, 1993]. Il est estimé qu'environ 90 % des patients auront des symptômes neurologiques, mais leur sévérité varie d'un patient à l'autre [Baruteau *et al.*, 2019; Waisbren *et al.*, 2016; Mercimek-Mahmutoglu *et al.*, 2010; Ficicioglu *et al.*, 2009; Widhalm *et al.*, 1992]. Des complications neurocomportementales ont aussi été observées chez des patients atteints de l'ASA, comme de l'autisme, de l'automutilation, de l'hyperactivité et des troubles psychiatriques (paranoïa, psychose et schizophrénie) [Baruteau *et al.*, 2019; Waisbren *et al.*, 2016].

Les patients atteints d'ASA peuvent également faire des convulsions ou des crises épileptiques. Il a aussi été avancé que les patients pouvaient faire des crises d'épilepsie détectables uniquement par électroencéphalogramme (EEG) [Wiwattanadittakul *et al.*, 2018; Mercimek-Mahmutoglu *et al.*, 2010; Ficicioglu *et al.*, 2009].

Des manifestations neuromotrices touchant les mouvements peuvent également être observées. Kölker et ses collaborateurs [2015a] ont noté, sur un peu plus de 30 patients étudiés, une réduction de la force musculaire (9 %), de l'hypotonie (22 %), de l'hypertonie (5 %), des retards du développement moteur global (35 %) et du développement de la motricité fine (58 %), un problème d'équilibre (35 %), des troubles du mouvement (27 %) et de l'épilepsie (19 %).

Plusieurs patients atteints d'ASA peuvent développer différentes atteintes hépatiques – p. ex. hépatite, fibrose, hépatomégalie, cirrhose, carcinome hépatocellulaire [Nagamani *et al.*, 1993], et cela même si aucun épisode d'hyperammoniémie n'a été observé [Baruteau *et al.*, 2019; Mercimek-Mahmutoglu *et al.*, 2010].

À partir de l'adolescence, quelques patients peuvent développer de l'hypertension alors que d'autres peuvent souffrir d'hypokaliémie qui pourrait être causée par une perte rénale de potassium, des épisodes de diarrhée, de gastroentérite et de décompensation métabolique [Baruteau *et al.*, 2019; Baruteau *et al.*, 2017; Nagamani *et al.*, 1993]. Finalement, un groupe de recherche de l'Arabie saoudite a observé, chez des patients atteints de la forme néonatale d'ASA, des épisodes de thrombocytose (concentration élevée de plaquettes) [AlTassan *et al.*, 2018].

2.3.4 Patients asymptomatiques

Des patients asymptomatiques ont été décrits dans la littérature par Posset et ses collaborateurs [2018] à partir de deux banques de données cliniques, soit l'*Urea Cycle Disorder Consortium* (UCDC) aux États-Unis et l'*European registry and network for Intoxication type Metabolic Disease* (E-IMD). Cependant, il n'est pas spécifié dans quelles circonstances ces patients ont reçu un diagnostic, et si un traitement a été administré et pourrait être responsable de l'absence de développement de symptômes [Posset *et al.*, 2018].

2.4 Répartition estimée des cas entre les différentes formes

La forme néonatale de l'ASA (51,5 %) semble majoritaire par rapport aux formes tardive (37,9 %) ou asymptomatique (10,6 %) selon les données présentes dans les quatre études retenues ([tableau 2](#)). La forme de l'ASA touchant les patients a été déterminée par le moment de l'apparition des symptômes dans la plupart des cas, mais aussi, parfois, par la forme touchant un membre de la famille. Toutefois, Posset et ses collaborateurs [2018] sont les seuls à rapporter des patients asymptomatiques dans une proportion considérable (25,6 %) dans la cohorte de l'UCDC.

Tableau 2 Répartition de la forme néonatale, de la forme tardive et de la forme asymptomatique parmi les groupes de patients

Étude	Nombre de patients atteints d'une forme connue (n)	Forme néonatale % (n)	Forme tardive % (n)	Asymptomatiques % (n)
Posset <i>et al.</i> [2018] *	82 [†] (UCDC)	37,8 % (31)	36,6 % (30)	25,6 % (21)
	52 [‡] (E-IMD)	59,6 % (31)	34,6 % (18)	5,8 % (3)
Bijarnia-Mahay <i>et al.</i> [2018]	20 (repérage clinique)	65,0 % (13)	35,0 % (7)	0 % (0)
Baruteau <i>et al.</i> [2017]	46 (repérage clinique)	50,0 % (23)	50,0 % (23)	0 % (0)
	7 (histoire familiale) [§]	71,4 % (5)	28,6 % (2)	0 % (0)
Nassogne <i>et al.</i> [2005]	20 (repérage clinique)	70,0 % (14)	30,0 % (6)	0 % (0)
Total	227	51,5 % (117)	37,9 % (86)	10,6 % (24)

Sigles : E-IMD : *European registry and network for intoxication type metabolic disease*; n : nombre; UCDC : *Urea cycle disorders consortium*.

Nombres en italique : nombres qui ont été calculés par l'INESSS à partir de l'information disponible dans les études retenues.

* Les données ont été extraites des banques de données de l'UCDD (Amérique du Nord) et E-IMD (Union européenne).

[†] L'information sur 81 patients de la cohorte UCDC indique que 5 patients ont été identifiés par dépistage prénatal, 30 patients par dépistage néonatal, 39 patients par repérage clinique et 7 patients en raison d'un historique familial.

[‡] L'information sur 59 patients de la cohorte E-IMD indique qu'un patient a été identifié par dépistage prénatal, huit patients par dépistage néonatal, 45 patients par repérage clinique et 5 patients en raison d'un historique familial.

[§] Les formes ont été déterminées selon les diagnostics établis dans la famille du patient. Il a été présumé que le nouveau-né était atteint de la même forme que le membre de sa famille déjà diagnostiqué.

À la suite de la consultation avec les membres du comité consultatif, ces derniers ont mentionné que des patients avec toutes les formes sont représentés parmi les patients québécois atteints d'ASA. Il a aussi été mentionné que les patients asymptomatiques sont toujours susceptibles de décompenser en présence d'un stress catabolique, notamment lors des changements hormonaux de l'adolescence ou d'une grossesse.

2.5 Moment de l'apparition des premiers signes et symptômes

Le type de présentation clinique dépend de l'âge à la première crise d'hyperammoniémie ou à l'apparition de symptômes secondaires. Les données répertoriées dans huit études, comprenant chacune entre 1 et 50 patients ([tableau 3](#)), suggèrent que la majorité des patients atteints de la forme néonatale feront une crise d'hyperammoniémie avant cinq jours de vie. Parmi les nouveau-nés atteints de la forme néonatale, plusieurs auteurs ont noté que ceux-ci pouvaient développer des signes et symptômes, principalement de l'hyperammoniémie, avant l'obtention de leur résultat de dépistage [Al-Jasmi *et al.*, 2016; Lindner *et al.*, 2011; Mercimek-Mahmutoglu *et al.*, 2010; Niu *et al.*, 2010]. Il est aussi important de noter que des nouveau-nés pourraient être décédés de la maladie avant l'obtention d'une confirmation diagnostique et ne pas être comptabilisés dans les patients atteints de la forme néonatale.

Le moment de l'apparition des signes et symptômes chez les patients atteints de la forme tardive de l'ASA est plus variable, allant de l'âge de 1 mois à 22 ans. Les patients atteints de la forme tardive ne feront pas tous des crises d'hyperammoniémie.

Tableau 3 Âge à l'apparition des symptômes et âge au moment du diagnostic

Étude Pays	Nombre de cas (n) (forme)	Mode de repérage (n)	Âge médian à l'apparition des symptômes (n) [intervalle]	Âge médian au diagnostic (n) [intervalle]
Toquet <i>et al.</i> [2021] France	1 (tardive)	signes cliniques	n.r.	22 ans (1)
Zheng <i>et al.</i> [2020] Chine	2 (néonatale)	clinique	4 j (2) [1-7]*	n.r.
Posset <i>et al.</i> [2018] [†] Amérique du Nord	31 (néonatale)	n.r.	3 j (27) [2, 7] [†]	5 j (27) [3, 7] [†]
	30 (tardive)	n.r.	365 j (21) [122, 700] [†]	731 j (29) [17, 2192] [†]
	21 (asymptomatique)	n.r.	n.r.	26 j (16) [5, 594] [†]
Posset <i>et al.</i> [2018] [†] Union européenne	31 (néonatale)	n.r.	3 j (29) [2, 4] [†]	4 j (30) [3, 9] [†]
	18 (tardive)	n.r.	210 j (15) [150, 1080] [†]	210 j (18) [61, 1080] [†]
	3 (asymptomatique)	n.r.	n.r.	19 j (3) [5, 2190]
Bijarnia-Mahay <i>et al.</i> [2018] Inde	13 (néonatale)	signes cliniques	4 j (9) [2-6]* n.r. (4)	n.r.
	7 (tardive)	signes cliniques	2 ans (7) [0,08-10]*	n.r.

Étude Pays	Nombre de cas (n) (forme)	Mode de repérage (n)	Âge médian à l'apparition des symptômes (n) [intervalle]	Âge médian au diagnostic (n) [intervalle]
Baruteau <i>et al.</i> [2017] Royaume-Uni	23 (néonatale)	signes cliniques	n.r.	4 j (23) [2-8]
	23 (tardive)	signes cliniques	n.r.	2,75 ans (23) [0,25-12]
Al-Jasmi <i>et al.</i> [2016] Émirats arabes unis	4 (néonatale)	dépistage néonatal	n. d. (4) [1-16]	3 semaines (1)
Kolker <i>et al.</i> [2015a] [†] Union européenne	18 (néonatale)	n.r.	Entre 2 j (9) et 5 j (4) selon les symptômes	n.r.
	5 (tardive)	n.r.	Entre 180 j (3) et 2 450 j (2) selon les symptômes	n.r.
Chen <i>et al.</i> [2010] Malaisie	10 (néonatale)	signes cliniques	3 j (10) [2-13]*	9 j (10) [4-13]*
	3 (tardive)	signes cliniques	0,75 an (3) [0,17 – 1 an]*	5 ans (3) [1,17-6 ans]*
Niu <i>et al.</i> [2010] Taiwan	1 (néonatale)	dépistage néonatal	décompensation métabolique avant résultat de dépistage	n.r.
Mercimek- Mahmutoglu <i>et</i> <i>al.</i> [2010] Autriche	1 (néonatale)	signes cliniques	4 j	n.r.
	23 (tardive)	dépistage néonatal	n.r.	1 mois (23) [1 - 4 mois]

Abréviation : j : jour; n : nombre; n.r. : non rapporté.

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

* L'intervalle représente le [min.-max.].

† L'intervalle représente [Q1, Q3].

‡ Les données ont été extraites des banques de données UCDD (Amérique du Nord) et E-IMD (Union européenne).

§ Les données présentées par Kölker et ses collaborateurs [2015a] provenant de l'EIM-D ont été reprises dans la publication de Posset et ses collaborateurs [2018]. Les données de Kölker et ses collaborateurs [2015a] sont présentées ici parce qu'elles donnent des détails sur les présentations cliniques des patients.

|| Les auteurs ne mentionnent pas les formes dont les patients sont atteints, puisqu'ils ont été repérés par dépistage néonatal. Cependant, un patient ayant présenté des symptômes à trois jours, il a donc été déduit qu'il était atteint de la forme néonatale.

2.5.1 Moment opportun

Dans l'état actuel du dépistage au Québec où les résultats du dépistage sont connus entre 10 et 13 jours après la naissance, environ 50 % des patients, soit la grande majorité de ceux atteints de la forme néonatale, développeront des symptômes avant de recevoir le résultat du dépistage.

2.6 Errance diagnostique

De l'errance diagnostique est possible pour les patients atteints d'ASA, principalement pour ceux atteints de la forme tardive sans crise d'hyperammoniémie. Kölker et ses collaborateurs [2015a] ont étudié un groupe de patients atteints de l'ASA dans le registre de l'E-IMD. Les patients ont reçu leur diagnostic entre 2011 et 2013. La majorité des patients (11/13) atteints de la forme néonatale ont reçu leur diagnostic 1 à 7 jours après l'apparition de symptômes. Selon la même étude, la moitié des patients atteints de la forme tardive ont reçu leur diagnostic dans un délai de moins de 7 jours (6/12), alors qu'un quart d'entre eux ont dû patienter plus d'un an (3/12).

Il est cependant possible que des patients présentent des complications secondaires, mais sans diagnostic d'ASA [Toquet *et al.*, 2021]. Certaines conditions cliniques pourraient être sous-diagnostiquées, comme l'hypertension chez les patients asymptomatiques, ce qui pourrait être considéré comme de l'errance diagnostique [Baruteau *et al.*, 2019; Kolker *et al.*, 2015a].

POINTS SAILLANTS

La prévalence de l'acidurie argininosuccinique au dépistage néonatal sur le plan mondial serait estimée à environ 1 : 100 000. Au Canada, les programmes de dépistage estiment une prévalence entre 1 : 60 000 et 1 : 70 000.

Au Québec, l'ASA est dépistée par le PQDNS depuis 2018, et pour cette courte période, la prévalence est estimée à 1 : 245 000.

Deux formes symptomatiques de la maladie existent, déterminées par le moment de l'apparition des signes et symptômes : néonatale ou tardive. Une certaine proportion des patients peuvent aussi être asymptomatiques.

La forme néonatale toucherait un peu plus de la moitié des patients atteints d'ASA. Le premier symptôme de la forme néonatale est une crise d'hyperammoniémie, souvent durant les premiers jours de vie.

Les complications liées à l'ASA peuvent inclure des épisodes d'hyperammoniémie, des retards du développement, du retard mental, de la trichorrhée noueuse, de l'épilepsie, des troubles hépatiques et de l'hypertension.

Plusieurs nouveau-nés atteints de la forme néonatale ont présenté des symptômes avant l'obtention de leur résultat de dépistage néonatal.

Au Québec, environ la moitié des patients atteints de l'acidurie argininosuccinique développeront des symptômes avant l'obtention de leur résultat de dépistage.

3 MODALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

En 2018, le MSSS a publié un guide pour la prise en charge des patients suspectés ou atteints de l'ASA basé sur les recommandations du guide de Nagamani et ses collaborateurs [MSSS, 2018a; Nagamani *et al.*, 1993]. En 2019, Haberle et ses collaborateurs ont publié une mise à jour de leur guide européen de 2012 concernant la prise en charge de patients atteints d'un déficit du cycle de l'urée, y compris l'ASA [Haberle *et al.*, 2019; Haberle *et al.*, 2012]. Aucune disparité n'a été notée dans les recommandations de ces différents guides.

3.1 Modalités diagnostiques

3.1.1 Modalités diagnostiques

Le MSSS a mis en place un protocole de prise en charge pour les nouveau-nés qui ont reçu un résultat de dépistage positif à l'ASA. Ce protocole est décrit plus en détail dans la section 8.1.

Le diagnostic de l'ASA est établi lorsque des concentrations d'ammoniaque, de citrulline plasmatique et d'acide argininosuccinique plasmatique ou urinaire sont plus élevées que les seuils établis.

L'identification de variants génétiques sur les deux allèles du gène *ASL* peut être employée pour confirmer le diagnostic d'ASA. L'activité enzymatique de l'argininosuccinate lyase peut aussi être mesurée dans les fibroblastes, dans les érythrocytes ou dans des échantillons de foie prélevés lors d'une biopsie [Nagamani *et al.*, 1993]. Cependant, au Québec, le recours aux tests pour déterminer l'activité enzymatique n'est pas fait d'emblée. Cette activité est évaluée seulement pour les patients qui ont un profil complexe, lorsque plus d'information est nécessaire pour leur prise en charge. Selon les membres du comité consultatif, lorsqu'un nouveau-né, ou un enfant, se présente aux urgences, il est de plus en plus fréquent de procéder à un bilan métabolique.

3.2 Modalités de traitement et de suivi

3.2.1 Modalités de traitement et de suivi

Lorsque le patient fait une crise d'hyperammoniémie, le but du traitement est de normaliser le niveau d'ammoniaque en éliminant les apports en protéines et en fournissant de l'énergie via une solution de lipides et de glucose. Un traitement avec des agents épurateurs de l'ammoniaque et une hémodialyse pourraient être nécessaires s'il n'y a pas de rétablissement de la concentration d'ammoniaque avec les approches conventionnelles [Haberle *et al.*, 2019; Nagamani *et al.*, 1993].

Afin de prévenir les crises d'hyperammoniémie, les patients doivent suivre un traitement nutritionnel restreint en protéines, avec une supplémentation en arginine. L'ajout d'agents épurateurs de l'ammoniaque au traitement nutritionnel est également possible [Haberle *et al.*, 2019; Nagamani *et al.*, 2012b; Nagamani *et al.*, 1993]. Des études ont aussi montré que l'administration d'agents pharmacologiques donneurs d'oxyde nitrique pourrait être avantageuse pour des patients dont l'hypertension n'a pas été contrôlée adéquatement [Baruteau *et al.*, 2019; Nagamani *et al.*, 2012a].

Dans le cas des patients qui ne répondraient pas à ces traitements, une transplantation hépatique peut être envisagée [Nagamani *et al.*, 1993]. Cependant, la transplantation n'est pas un traitement curatif, puisque les reins participent aussi à la production d'arginine, et que ces derniers seront toujours touchés après la transplantation [Baruteau *et al.*, 2019]. Par conséquent, certains patients devront continuer à recevoir une supplémentation en arginine malgré la transplantation [Baruteau *et al.*, 2019]. Selon les membres du comité consultatif, les transplantations hépatiques sont possibles au Québec, mais elles ne seraient pas très communes.

Le suivi est important pour s'assurer que la concentration d'ammoniaque est bien contrôlée et que les concentrations d'acides aminés essentiels sont toujours adéquates. La fréquence du suivi dépend de l'âge et de la condition du patient. Au Québec, la fréquence du suivi durant la petite enfance est d'une rencontre au trois à quatre mois, pour ensuite passer aux six mois, et finalement tous les ans à l'âge adulte. Les patients devraient avoir en leur possession une « lettre d'urgence » indiquant les soins appropriés en présence d'une crise d'hyperammoniémie ou s'ils sont admis aux urgences.

3.3 Efficacité du traitement

Le traitement actuel, qui vise à maintenir la concentration d'ammoniaque et d'arginine dans les intervalles de concentration normaux, permettrait de réduire le nombre de crises d'hyperammoniémie, mais il ne semble pas réussir à protéger complètement des complications neurologiques liées à l'ASA [Baruteau *et al.*, 2019]. De même, une transplantation hépatique pourrait ne pas éliminer les risques de complications neurologiques [Baruteau *et al.*, 2019]. Aucun marqueur biochimique ne serait en mesure de prévoir l'approche thérapeutique la mieux adaptée à chaque patient [Mercimek-Mahmutoglu *et al.*, 2010].

Dans l'étude de Ficicioglu et ses collaborateurs [2009], quatre des cinq patients qui avaient des difficultés d'apprentissage ou des retards de développement avaient cessé de suivre leur thérapie nutritionnelle durant l'enfance, ce qui suggère que la diète pourrait avoir des effets positifs sur l'évolution cognitive des patients. Ils ont aussi noté que, dans une même fratrie, l'enfant qui a démontré une meilleure adhésion à la diète avait un meilleur pronostic neurologique que celui qui l'avait abandonnée. Cependant, aucune corrélation n'a pu être faite par les auteurs concernant le traitement et les symptômes neurologiques (p. ex. EEG anormal et convulsions). De même, les résultats d'une étude portant sur douze patients autrichiens ont suggéré qu'une prise en charge rapide permettait un développement intellectuel et psychomoteur normal chez les patients

[Widhalm *et al.*, 1992]. Cependant, Mercimek-Mahmutoglu et ses collaborateurs [2010] ont noté, pour les mêmes patients, que leur quotient intellectuel ne montrait aucune amélioration, ce qui suggère que la supplémentation en arginine pourrait ne pas avoir d'effet important sur l'amélioration du développement des patients.

Les résultats de Posset et ses collaborateurs [2020] suggèrent que les thérapies pharmacologiques et nutritionnelles ne seraient pas suffisantes pour prévenir toutes les crises d'hyperammoniémie chez les patients identifiés par le dépistage néonatal, puisque ceux qui avaient un phénotype sévère ont tous eu au moins une crise d'hyperammoniémie avant leur entrée à l'école.

Selon les membres du comité consultatif, les cycles métaboliques sont complexes et interreliés. Les restrictions de la thérapie nutritionnelle, qui sont compensées par des suppléments, peuvent avoir des impacts importants sur le développement normal des patients. Cependant, une amélioration notable de la prise en charge des patients atteints d'ASA avec les années a pu être notée par les membres du comité consultatif. Les thérapies nutritionnelles sont mieux adaptées, les approches pharmacologiques sont aussi plus appropriées et elles parviennent à réduire la fréquence des crises d'hyperammoniémie, et de façon plus adéquate.

3.4 Pronostic

Parmi les maladies du cycle de l'urée, les patients atteints de l'ASA sont ceux qui auront le moins d'épisodes d'hyperammoniémie, mais ils souffriront davantage de troubles neurologiques liés à leur maladie. Les complications des patients sont présentées dans le [tableau 4](#). Les patients atteints de la forme néonatale de la maladie seraient plus susceptibles de souffrir de crises d'hyperammoniémie.

L'ASA pourrait être associée à un développement normal suivi d'un déclin du fonctionnement. Cependant, de nouvelles études sont nécessaires pour confirmer cette observation [Waisbren *et al.*, 2016].

Tableau 4 Symptômes et complications observés chez les patients atteints de l'ASA

Étude	Mode de détection (N)	Présentation clinique	Pourcentage (n/N)
AlTassan <i>et al.</i> [2018]	Présentation clinique (38) Dépistage néonatal haut risque (16)	Crise d'hyperammoniémie	88,9 % (40/45)
		Coma	42,6 % (23/54)
		Convulsion	62,9 % (34/54)
		Hypotonie	31,5 % (17/54)
		Spasticité	12,9 % (7/54)
		Retard de développement	90,7 % (49/54)
		Hépatomégalie	53,7 % (29/54)
		Enzymes hépatiques élevées	75,9 % (41/54)
		Transplantation hépatique	11,1 % (6/54)
		Épisode de concentration élevée de plaquettes	98,1 % (52/53)
		Thrombocytose	20,8 % (11/53)
Kolker <i>et al.</i> [2015a]	n.r. (44)	Retard mental	50,0 % (7/14)
Kolker <i>et al.</i> [2015b]	n.r. (44)	Réduction de la force musculaire	9 % (3/32)
		Hypotonie	22 % (8/37)
		Hypertonie	5 % (2/37)
		Retard de développement global	35 % (12/34)
		Retard de développement fin	58 % (19/33)
		Troubles de l'équilibre	35 % (12/34)
		Troubles du mouvement	27 % (10/37)
		Convulsions	19 % (8/42)
		Anormalité EEG	54 % (7/13)
Chen <i>et al.</i> [2010]	Présentation clinique	Crises d'hyperammoniémie récurrentes	18,2 % (2/11)
		Déficiência intellectuelle légère	45,5 % (5/11)
		Déficiência intellectuelle modérée	18,2 % (2/11)
Mercimek-Mahmutoglu <i>et al.</i> [2010]	Dépistage néonatal (23)	QI faible (70-89)	29,4 % (5/17)
		Déficiência intellectuelle légère (QI 50-70)	5,9 % (1/17)
		Difficultés d'apprentissage	29,4 % (5/17)
		Troubles du comportement	17,6 % (3/17)
		Complication hépatique (GGT élevé)	5,9 % (1/17)
	Présentation clinique (1) *	Retard de développement	100 % (1/1)
		Comportement autistique	100 % (1/1)
		Complication hépatique	100 % (1/1)

Étude	Mode de détection (N)	Présentation clinique	Pourcentage (n/N)
Ficicioglu <i>et al.</i> [2009]	Dépistage néonatal (13)	EEG anormal (dernier suivi)	33,3 % (4/12)
		Difficultés d'apprentissage	38,5 % (5/13)
		Retard de développement léger	23,1 % (3/13)
		Crises d'hyperammoniémie	0 % (0/13)
		Complications hépatiques	0 % (0/13)
		Trichorrhée noueuse	0 % (0/13)
Nassogne <i>et al.</i> [2005]	Présentation clinique (20)	Complications neurologiques modérées	58,3 % (7/12)
		Complications neurologiques sévères	8,3 % (1/12)

Sigles : EEG : électroencéphalogramme; GGT : gamma-glutamyl transférase; n : nombre; N : nombre total; n.r. : non rapporté; QI : quotient intellectuel.

* La prise en charge du patient n'est pas décrite par les auteurs. Le patient a présenté un coma dû à une hyperammoniémie à 4 jours de vie, avant l'obtention des résultats du dépistage.

La prise en charge des patients, les formes de la maladie, le type d'évaluation et les traitements ainsi que l'adhésion des patients à ceux-ci diffèrent selon les études. Il est donc difficile de les comparer, mais il est clair que de nombreux patients souffrent de complications neurologiques attribuables à l'ASA. De plus, il semble que ces séquelles neurologiques seraient innées et non associées à la fréquence des crises d'hyperammoniémie [AITassan *et al.*, 2018].

Le quotient intellectuel moyen était plus faible dans les groupes de patients plus âgés que dans le groupe d'âge plus jeune. De plus, les auteurs ont pu observer une diminution de 10 points du quotient intellectuel entre la première et la deuxième évaluation chez certains patients [Waisbren *et al.*, 2016].

AITassan et ses collaborateurs [2018] ont aussi rapporté pour la première fois des thrombocytoses chez quelques patients après des épisodes d'hyperammoniémie [AITassan *et al.*, 2018].

Deux études, présentées dans le [tableau 5](#), ont comparé le pronostic des patients atteints de la forme néonatale de l'ASA à des patients atteints de la forme tardive. Les auteurs ont observé que les patients atteints de la forme tardive avaient un meilleur pronostic que ceux atteints de la forme néonatale [Baruteau *et al.*, 2017; Chen *et al.*, 2010; Nassogne *et al.*, 2005].

Tableau 5 Comparaison des complications entre les patients atteints de la forme néonatale ou tardive

Étude	Complications	Forme néonatale	Forme tardive
Baruteau <i>et al.</i> [2017]	Retard de développement - % (n/N)	85,7 % (18/21)	100 % (23/23)
	Âge à l'apparition (années) - médian [intervalle]	2 [0,1-4]	2,5 [1-6]
	Convulsions (épilepsie) - % (n/N)	38,1 % (8/21)	47,8 % (11/23)
	Âge à l'apparition (années) - médian [intervalle]	9 [1,5-13]	2 [0,7-11]
	Ataxie - % (n/N)	14,2 % (3/21)	26,1 % (6/23)
	Complications myopathiques - % (n/N)	19,0 % (4/21)	13,0 % (3/23)
	Anormalité selon IRM - % (n/N)	55,6 % (5/9)	50,0 % (5/10)
Chen <i>et al.</i> [2010]	Déficiência intellectuelle légère - % (n/N)	37,5 % (3/8)	66,7 % (2/3)
	Déficiência intellectuelle modérée - % (n/N)	12,5 % (1/8)	33,3 % (1/3)
Nassogne <i>et al.</i> [2005]	Complications neurologiques modérées - % (n/N)	66,7 % (4/6)	50 % (3/6)
	Complications neurologiques sévères - % (n/N)	16,7 % (1/6)	0 % (0/6)

Abréviations : n : nombre; N : nombre total

Posset et ses collaborateurs [2016] ont conclu, dans l'une de leurs études, que les interventions diagnostiques ou thérapeutiques ne pouvaient pas aider au pronostic, mais cette conclusion est tributaire aussi des grandes variations entre les patients pour les traitements, de la sévérité des crises et des modes de détection. Selon d'autres études, les troubles neurocognitifs ne semblent pas liés à la forme de la maladie, à la sévérité, à la durée ou au nombre d'épisodes d'hyperammoniémie, mais ils pourraient corrélérer avec l'exposition cumulative à l'ammoniaque [Waisbren *et al.*, 2018; Baruteau *et al.*, 2017; Kolker *et al.*, 2015a; Erez *et al.*, 2011; Nassogne *et al.*, 2005; Nagamani *et al.*, 1993]. De plus, la concentration d'ammoniaque lors de la crise d'hyperammoniémie initiale et une présentation clinique durant la période néonatale étaient associées à un mauvais pronostic neurologique [Posset *et al.*, 2016]. Les membres du comité consultatif ont mentionné avoir fait les mêmes observations dans leur pratique. Ils ont aussi indiqué que le nombre d'épisodes d'hyperammoniémie, leur durée, les concentrations d'ammoniaque atteintes et les variants génétiques sont des facteurs qui pourraient contribuer au développement de complications neurologiques. De plus, chez certains patients, les complications peuvent apparaître plusieurs années après les premières crises.

3.5 Mortalité

La grande variabilité des taux de mortalité, en partie expliquée par le faible nombre de patients, est observée dans les études retenues ([tableau 6](#)). Le taux de mortalité peut aussi dépendre de la forme de la maladie dont les patients sont atteints. De plus, avec l'implantation du dépistage néonatal et l'amélioration de la prise en charge des patients, la réduction de la mortalité chez ceux atteints de la forme néonatale a été observée au cours des années [Batshaw *et al.*, 2014].

Tableau 6 Pourcentage de décès selon le mode de repérage et la forme de la maladie

Étude Pays/région	Nombre de cas (N) (forme)	Mode de repérage	Décès (n/N)
Toquet <i>et al.</i> [2021] France	1 (tardive)	signes cliniques	0 % (0/1)
Zheng <i>et al.</i> [2020] Chine	2 (néonatale)	signes cliniques	50,0 % (1/2)
Posset <i>et al.</i> [2018]* Amérique du Nord	31 (néonatale)	n.r.	6,5 % (2/31)
	30 (tardive)	n.r.	0 % (0/30)
	21 (asymptomatique)	n.r.	0 % (0/21)
Posset <i>et al.</i> [2018]* Union européenne	60 (n.r.)	n.r.	3,3 % (2/60) [†]
Bijarnia-Mahay <i>et al.</i> [2018] Inde	13 (néonatale)	signes cliniques	69,2 % (9/13)
	7 (tardive)	signes cliniques	42,8 % (3/7)
Baruteau <i>et al.</i> [2017] Royaume-Uni	23 (néonatale)	signes cliniques	30,4 % (7/23)
	23 (tardive)	signes cliniques	8,7 % (2/23)
	10 (n.r.)	dépistage néonatal	10,0 % (1/10)
Chen <i>et al.</i> [2010] Malaisie	10 (néonatale)	signes cliniques	20,0 % (2/10)
	3 (tardive)	signes cliniques	0 % (0/3)
Mercimek-Mahmutoglu <i>et al.</i> [2010] Autriche	1 (néonatale)	dépistage néonatal	100 % (1/1)
	23 (tardive)		0 % (0/23)

Abréviations : n : nombre; N : nombre total; n.r. : non rapporté.

* Les données ont été extraites des banques de données du UCDC (Amérique du Nord) et E-IMD (Union européenne).

[†] Un patient atteint de la forme néonatale est décédé à 4 jours. Le deuxième décès est survenu à 7 570 jours de vie (20 ans).

POINTS SAILLANTS

Afin de prévenir les risques de crises d'hyperammoniémie, le traitement de l'ASA est constitué d'une diète restreinte en protéines et d'une supplémentation en arginine. Certains patients peuvent aussi recevoir des agents épurateurs de l'ammoniaque.

Le traitement pourrait réduire le nombre des crises d'hyperammoniémie et pourrait prévenir des troubles cognitifs, mais il ne préviendrait pas toutes les complications neurologiques.

Selon les membres du comité consultatif, la prise en charge et les traitements se seraient grandement améliorés au cours des dernières années.

Les patients atteints de la forme néonatale auraient un pronostic plus défavorable que les patients atteints de la forme tardive, mais les deux groupes de patients peuvent développer des complications neurologiques.

Entre 6 et 15 % des patients atteints d'ASA décèderaient des suites de la maladie.

4 PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE

Dans un contexte de dépistage néonatal, le test de dépistage disponible devrait être performant, c'est-à-dire qu'il devrait permettre de distinguer adéquatement et en temps opportun les nouveau-nés atteints d'acidurie argininosuccinique de ceux non atteints.

4.1 Performance du dépistage au Québec

Le dépistage de l'ASA par spectrométrie de masse en tandem sur échantillon de sang séché a commencé à l'été 2018 au Québec.

4.1.1 Test de dépistage et référence diagnostique au Québec

Au Québec, le prélèvement de sang du nouveau-né est fait entre 24 et 48 heures de vie. Différents marqueurs sont utilisés afin de dépister l'ASA. Au Québec, l'acide argininosuccinique est le marqueur principal. Ainsi, lorsqu'un échantillon positif est obtenu pour l'acide argininosuccinique, deux options sont possibles : 1) si la concentration de l'acide argininosuccinique est très élevée, le nouveau-né sera automatiquement référé à un centre de référence fiduciaire pour confirmation diagnostique; 2) si la concentration de l'acide argininosuccinique est modérément élevée, d'autres marqueurs – acide argininosuccinique/arginine (Arg), citrulline (Cit) et Cit/phénylalanine (Cit/Phe) – seront mesurés afin de déterminer le statut du patient et de le référer à un centre fiduciaire.

4.1.2 Modalités diagnostiques au Québec

Le Québec a publié des lignes directrices pour établir le diagnostic de l'ASA suivant un résultat de dépistage positif [MSSS, 2018a] (section 8.1). Le profil des acides aminés plasmatiques, sériques et urinaires devrait être déterminé pour établir le diagnostic du patient.

4.1.3 Performance du dépistage néonatal de l'ASA au Québec

Depuis l'implantation du dépistage en août 2018, jusqu'à septembre 2021, treize nouveau-nés ont été référés pour une confirmation diagnostique : huit étaient des faux positifs et cinq ont reçu un diagnostic d'ASA ou sont toujours en attente de la confirmation d'un diagnostic. Les marqueurs utilisés peuvent contribuer à identifier des nouveau-nés qui pourraient souffrir de citrullinémie de type I (CIT-I) ou de type II (CIT-II), d'hyperargininémie (ARG1) ou d'une autre maladie du cycle de l'urée. Pour les trois premières années du dépistage, 28 nouveau-nés ont été recommandés pour suspicion de CIT-I, et moins de cinq pour suspicion d'hyperargininémie ou pour une maladie du cycle de l'urée. Moins de cinq nouveau-nés ont reçu une confirmation diagnostique de CIT-I et cinq avaient un statut de porteur de CIT-I, déterminé lors du processus de confirmation diagnostique. Finalement, moins de cinq patients auraient un statut indéterminé ou n'auraient pas encore reçu de diagnostic.

4.2 Description des études primaires

La recherche de littérature a permis de retenir cinq études primaires provenant de programmes de dépistage ou d'études pilotes pour l'évaluation de la performance du test de dépistage de l'ASA ([tableau 7](#), [tableau E-1](#)). L'ensemble des données et indicateurs rapportés dans cette section ont été extraits ou calculés par l'INESSS à partir de l'information disponible. Les cinq études retenues utilisaient comme marqueur principal l'acide argininosuccinique seul, ou en combinaison avec d'autres marqueurs [Lund *et al.*, 2020; Lim *et al.*, 2014; Vilarinho *et al.*, 2012; Lindner *et al.*, 2011; Schulze *et al.*, 2003], alors que les études utilisant la citrulline (Cit) comme marqueur principal ont été exclues.

4.2.1 Population et prélèvement sanguin

Les principales caractéristiques des cinq études retenues sont présentées au [tableau E-1](#). Ces études ont été menées auprès de 177 267 à plus d'un million de nouveau-nés en Europe (Danemark, Portugal, Allemagne) ou en Asie (Singapour). Deux études ont été conduites en Allemagne, et un chevauchement de certains patients est possible selon les années des études [Lindner *et al.*, 2011; Schulze *et al.*, 2003].

Le prélèvement sanguin chez le nouveau-né a été effectué entre 24 et 72 heures de vie dans trois études [Lund *et al.*, 2020; Lim *et al.*, 2014; Lindner *et al.*, 2011], et entre trois et sept jours de vie dans deux études [Vilarinho *et al.*, 2010; Schulze *et al.*, 2003]. Deux études ont modifié leur moment de prélèvement avec le temps [Lund *et al.*, 2020; Lindner *et al.*, 2011]. Dans trois études, un protocole spécifique avec reprise du test de dépistage à un âge plus avancé a été appliqué pour les nouveau-nés prématurés, les nouveau-nés de très faible poids ou hospitalisés aux soins intensifs afin d'éviter des faux positifs et des diagnostics erronés¹¹.

4.2.2 Test de dépistage et référence diagnostique

4.2.2.1 Test de dépistage et référence diagnostique des études sur la performance

La mesure de la concentration d'acide argininosuccinique constituait le marqueur principal du dépistage de l'ASA dans toutes les études retenues. Les valeurs seuils d'acide argininosuccinique étaient de 1,0 ou 1,3 $\mu\text{mol/L}$ dans quatre études et de 1 U (unité enzymatique) dans l'étude de Lund et ses collaborateurs [2020]. Plusieurs études ont inclus d'autres acides aminés – Arg (arginine), Cit, Phe (phénylalanine) et glutamate (Glu) – et leur ratio comme marqueurs secondaires. Les mesures ont toutes été effectuées par spectrométrie de masse en tandem. Dans toutes les études, une concentration d'acide argininosuccinique plus élevée que les valeurs seuils a mené à une reprise du test à partir du même prélèvement ou sur un deuxième prélèvement.

¹¹ Prématurés de < 36 sem., trois prélèvements (24-72 h, 2 sem. et 3-4 sem.) [Lim *et al.*, 2014]; prématurés de < 32 sem. : deuxième prélèvement après 14 j [Lindner *et al.*, 2011; Schulze *et al.*, 2003].

4.2.3 Confirmation diagnostique

4.2.3.1 Modalité diagnostique des études sur la performance

Pour ce qui est des critères diagnostiques, toutes les études ont procédé à un bilan biochimique et ont eu recours à divers paramètres comme les acides aminés plasmatiques, la concentration sanguine d'ammoniaque et les acides organiques urinaires. Trois études ont évalué l'activité enzymatique de l'argininosuccinate lyase dans des fibroblastes prélevés chez le nouveau-né [Lim *et al.*, 2014; Lindner *et al.*, 2011; Schulze *et al.*, 2003]. Des analyses moléculaires ou génétiques ont aussi été réalisées dans le processus de confirmation diagnostique dans trois études [Lund *et al.*, 2020; Lim *et al.*, 2014; Vilarinho *et al.*, 2010].

4.3 Résultats sur la performance

Le [tableau 7](#) présente les résultats des indicateurs de performance du test de dépistage néonatal de l'ASA par spectrométrie de masse en tandem, soit la sensibilité, la spécificité, le taux de référence, le taux de détection et la valeur prédictive positive. Les indicateurs ont été calculés à partir des données disponibles dans les études primaires retenues. Pour les cinq études retenues, le nombre de patients qui ont reçu un diagnostic d'ASA a varié entre zéro et quatre.

4.3.1 Sensibilité, spécificité et valeur prédictive

La sensibilité du test de dépistage a été estimée à 100 % dans trois études, et la spécificité du test a également été estimée à 100 % dans trois études où elle a pu être calculée. Le faible nombre de patients qui ont reçu un diagnostic dans les études entraîne une imprécision sur les estimations de la sensibilité, ce qui peut expliquer les larges intervalles de confiance observés. De plus, la sensibilité pourrait être surestimée, puisque des faux négatifs auraient pu être manqués sans le repérage systématique. L'errance diagnostique pourrait aussi ajouter des retards dans l'identification de faux négatifs. Les normes édictées par le PQDNSU et par les membres du comité consultatif pour la performance sont respectées pour la sensibilité et la spécificité (norme 3.1 PQDNSU, sensibilité et spécificité > 99 %; comité consultatif, spécificité > 99,975 %) [MSSS, 2018b].

La valeur prédictive positive est de 80 et 100 % pour deux études où elle a pu être calculée [Lund *et al.*, 2020; Lim *et al.*, 2014].

4.3.2 Taux de référence et taux de détection

Les données disponibles dans trois études ont permis de calculer un taux de référence variant entre 0 et 0,52 nouveau-né sur 100 000 participants au dépistage [Lund *et al.*, 2020; Lim *et al.*, 2014; Lindner *et al.*, 2011]. Les trois études respectent la norme établie par le PQDNSU avec un taux de référence inférieur à 35 sujets sur 100 000 participants au dépistage [MSSS, 2018b].

Le taux de détection est estimé entre 1 : 177 267 et 1 : 316 243 dans trois études [Lund *et al.*, 2020; Lim *et al.*, 2014; Vilarinho *et al.*, 2010], alors que deux études n'ont détecté aucun cas d'ASA [Lindner *et al.*, 2011; Schulze *et al.*, 2003] ([tableau 7](#), [tableau E-1](#)). Ces taux de détection sont plus faibles que la prévalence observée dans plusieurs études ([tableau 1](#)).

Tableau 7 Performance du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de l'ASA

Étude	Période Nombre de participants (n)	VP	FN	FP	Sensibilité (IC à 95 %)	Spécificité (IC à 95 %)	Taux de référence (sur 100 000)	Taux de détection	Valeur prédictive positive (IC95 %)
Lund <i>et al.</i> [2020] Danemark	2002-2019 (n = 967 780)	4	0	1	100 % (51,011 - 100)	100 % (99,999 - 100)	0,52	1 : 241 945	80 % (37,55 - 96,38)
Lim <i>et al.</i> [2014] Singapour	2006-2010 (n = 61 313)	1	0	0	100 % (20,655 - 100)	100 % (99,998 - 100)	0,56	1 : 177 267	100 % (20,66 – 100)
	2010-2014 (n = 115 954)								
	Total (n = 177 267)								
Lindner <i>et al.</i> [2011] Allemagne sud-ouest (3 États)*	1999-2009 (n = 1 084 195)	0 [†]	0	n. d.	n. d.	n. d.	0	0	n. d.
Vilarinho <i>et al.</i> [2010] Portugal	2004-2008 (n = 316 243)	1	0	n. d.	100 % (20,655 – 100)	n. d.	n. d.	1 : 316 243	n. d.
Schulze <i>et al.</i> [2003] Allemagne (Baden- Württemberg)*	1998-2001 (n = 250 000)	0	0	0	n. d.	100 % (99,998 – 100)	n. d.	0	n. d.

Sigles et abréviations : FN : faux négatif; FP : faux positif; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; n : nombre; n. d. : non déterminé; VP : vrai positif.

Les intervalles de confiance (IC) à 95 % pour la sensibilité et la spécificité ont été calculés à l'aide de la méthode de Wilson pour des proportions.

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

* Possibilité de duplicata des patients entre les deux études en raison des chevauchements géographiques et temporels entre l'étude de Lindner et ses collaborateurs [2011] et l'étude de Schulze et ses collaborateurs [2003].

† Un patient a été identifié dans le groupe des patients à haut risque.

4.4 Faux négatifs et faux positifs

Aucune méthode de repérage systématique des faux négatifs n'a été spécifiée dans six études, bien que les auteurs aient rapporté n'avoir eu connaissance d'aucun faux négatif concernant l'ASA. Schulze et ses collaborateurs [2003] ont envoyé des questionnaires mensuels aux hôpitaux pédiatriques et aux centres métaboliques pour s'informer de diagnostics additionnels d'EIM posés chez des patients qui auraient reçu un résultat négatif au dépistage néonatal.

Aucune des études sur la performance retenues pour le présent avis n'a rapporté de faux négatifs. Cependant, deux études non retenues pour l'évaluation de la performance du test de dépistage ont mentionné des résultats faux négatifs au dépistage néonatal de l'ASA avec l'utilisation de l'acide argininosuccinique comme marqueur principal [Sorensen *et al.*, 2020; Feuchtbaum *et al.*, 2012].

Un faux négatif a été repéré en Suède, et les auteurs de l'étude ont indiqué que si l'algorithme du *Collaborative Laboratory Integrated Reports* (CLIR)¹² avait été utilisé, ce nouveau-né aurait reçu un résultat positif au dépistage de l'ASA [Sorensen *et al.*, 2020]. Un faux négatif a également été trouvé, avant 2010, dans une étude provenant de la Californie; toutefois, aucun détail n'est mentionné le concernant [Feuchtbaum *et al.*, 2006].

Très peu de faux positifs ont été répertoriés dans la littérature sélectionnée. Cependant, huit nouveau-nés ont reçu un résultat faux positif au cours des trois premières années du dépistage sanguin d'ASA au Programme québécois de dépistage néonatal sanguin.

POINTS SAILLANTS

L'acide argininosuccinique est le marqueur principal pour le dépistage néonatal de l'ASA. Toutefois, une variété de marqueurs secondaires sont employés dans les différents programmes à travers le monde.

La sensibilité et la spécificité du dépistage de l'ASA respectent les normes du cadre de référence du MSSS : $\geq 99\%$ et $99,75\%$, respectivement.

La valeur prédictive positive est au-dessus de 80% dans les deux études permettant de la calculer.

Le taux de référence est faible et respecte les normes du PQDNSU alors que le taux de détection varie entre 0 et 1 :177 000.

Peu de faux négatifs et de faux positifs ont été rapportés dans la littérature, mais quelques faux positifs ont été rapportés par le PQDNS.

¹² L'algorithme du CLIR tient compte de l'ensemble des données des différents marqueurs du dépistage et de l'information clinique sur le nouveau-né afin de déterminer un résultat.

5 EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL

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

5.1 Description des études primaires

Quatre études observationnelles ont rapporté des données cliniques colligées auprès de patients repérés par le dépistage néonatal ou de patients repérés après l'apparition de symptômes cliniques [Posset *et al.*, 2020; 2019; 2016; Baruteau *et al.*, 2017].

Au Royaume-Uni, Baruteau et ses collaborateurs [2017] ont étudié 56 patients atteints de l'ASA qu'ils ont divisés selon le mode de repérage et la présentation clinique ([tableau 8](#)). Le dépistage a porté sur des patients à haut risque avec un historique familial d'ASA. Ce type de dépistage a permis d'évaluer si ces patients étaient atteints de la forme néonatale ou de la forme tardive de la maladie d'après les formes dont les membres de la famille étaient atteints. Le dépistage chez des nouveau-nés à haut risque repère des patients qui ont moins de chance de demeurer asymptomatiques, et donc plus comparables aux patients repérés d'après leurs signes cliniques présentés dans l'étude [Baruteau *et al.*, 2017]. Les auteurs ont colligé de l'information de façon rétrospective avant mars 2013, et de façon prospective après cette date. L'étude de Baruteau et ses collaborateurs [2017] comportait suffisamment de patients et de données cliniques sur ceux-ci pour former des groupes de patients soumis au dépistage et de patients repérés d'après leurs signes cliniques atteints de la forme néonatale et de la forme tardive de la maladie.

Tableau 8 Caractéristiques des patients des groupes comparés par Baruteau et al. [2017]

	Dépistage néonatal			Repérage selon les signes cliniques	
	Forme néonatale	Forme tardive	n.r.	Forme néonatale	Forme tardive
Nombre de patients	5	3	2	23	23
Âge au diagnostic (médiane [intervalle])	n.r. (2 DN, 8 prénatal)			4 j [2-8]	2,75 ans [0,25-12]
Suivi (années) (médiane [intervalle])	15,6 [8-18,2]			11 [1,9-25,7]	15 [1-53]
Arginine plasmatique* ($\mu\text{mol/L}$)	134 $\pm$ 15			126 $\pm$ 19	102 $\pm$ 12
Acide argininosuccinique plasmatique* ($\mu\text{mol/L}$)	238 $\pm$ 206			512 $\pm$ 92	234 $\pm$ 64
Perte de patients au suivi	2/10 (20 %)			2/23 (9 %)	4/23 (18 %)

Abréviations : DN : dépistage néonatal; j : jour; n.r. : non rapporté.

* La concentration plasmatique d'arginine et d'acide argininosuccinique reflète les concentrations des dix dernières mesures faites lors du suivi des patients, s'il n'y avait pas de décompensation métabolique. L'intervalle de concentration normale pour l'arginine plasmatique est de 30-126 $\mu\text{mol/L}$ et pour l'acide argininosuccinique, il est de moins de 5 $\mu\text{mol/L}$.

Posset et ses collaborateurs ont publié des résultats dans trois études prospectives observationnelles portant sur des patients atteints d'un désordre du cycle de l'urée, dont l'ASA [Posset *et al.*, 2020; 2019; 2016] ([tableau 9](#)). Les patients ont été recrutés à partir des cohortes de patients américaine (UCDC) et européenne (E-IMD), entre 2006 et 2016. Dans les deux premières études, les patients ont été séparés selon le mode de repérage, soit dépistage ou symptomatique, et selon la sévérité apparente de la maladie [Posset *et al.*, 2019; 2016]. Dans l'étude la plus récente, la caractérisation des patients basée sur les variants génétiques et l'activité résiduelle de la protéine ASL a permis de stratifier les patients entre un phénotype atténué et un phénotype sévère [Posset *et al.*, 2020]. Cependant, pour atteindre un nombre important de patients dans chacun des groupes comparés, ils ont jumelé les patients atteints de citrullinémie de type I (CIT-I) et ceux atteints de l'ASA après avoir confirmé que la sévérité de la crise initiale d'hyperammoniémie et la fréquence des crises suivantes étaient similaires entre les patients [Posset *et al.*, 2020].

Tableau 9 Caractéristiques des patients des groupes comparés par Posset et ses collaborateurs [Posset *et al.*, 2020; Posset *et al.*, 2019]

Étude		Dépistage néonatal		Repérage selon les signes cliniques		Paramètre étudié
Posset <i>et al.</i> [2016]	Présentation clinique			Forme néonatale	Forme tardive	Troubles du mouvement Retard de développement
	Nombre de patients	9		21	17	
	Âge médian au diagnostic	12 j		4 j	876 j	
Posset <i>et al.</i> [2019]	Nombre de patients	23		33		Complications neurocognitives
Posset <i>et al.</i> [2020]	Phénotype	atténué	sévère	atténué	sévère	Crise d'hyperammoniémie
	Nombre de patients	47	9	19	40	
	Âge au diagnostic (jours) (médiane [intervalle])	7 [3,21] (n = 43)	5 [3,9] (n = 8)	183 [2,5114] (n = 19)	5 [1,913] (n = 39)	
	Activité enzymatique résiduelle (%) (médiane [intervalle])	45,0 [8,4, 88,5]	4,8 [0, 6,5]	24,3 [8,4, 70,5]	4,8 [0, 8,1]	

Abréviations : j : jour; n : nombre.

Pour fins d'analyse et de comparaison, les groupes de patients repérés d'après leurs signes cliniques atteints de la forme néonatale et de la forme tardive ont été combinés pour chacune des publications examinées dans cette section.

5.2 Limites des études

Les quatre études retenues qui ont évalué l'efficacité du dépistage ont toutes obtenu des données cliniques des patients sur de longues périodes de vie. Par conséquent, la prise en charge et le traitement de ces patients pourraient avoir varié avec le temps. De même, la prise en charge et le traitement des patients peuvent différer entre les études, et l'information disponible entre les groupes de patients soumis au dépistage et ceux repérés cliniquement ne permettent pas toujours de bien comparer ces groupes. Le traitement et la prise en charge des patients des cohortes UCDC et E-IMD employées par Posset et ses collaborateurs n'ont pas été indiqués dans les publications [Posset *et al.*, 2020; 2019]. De plus, pour l'étude la plus récente de Posset et ses collaborateurs [2020], la classification selon l'activité enzymatique résiduelle comporte des limites, puisque la corrélation entre la sévérité de la maladie et l'activité enzymatique de l'argininosuccinate lyase ne concorde pas toujours [Baruteau *et al.*, 2019; Hu *et al.*, 2015].

Les méthodes de dépistage et le moment du prélèvement diffèrent entre les études et par rapport à ce qui est fait dans la majorité des programmes de dépistage actuels.

Les patients rapportés par Baruteau et ses collaborateurs [2017] ont tous un historique familial d'ASA et ont été dépistés avant leur naissance ou très rapidement après.

Des différences dans la proportion des formes de la maladie (ou de la sévérité de la maladie) entre les groupes de patients soumis au dépistage et les groupes de patients repérés cliniquement ont été constatées dans la plupart des études, ce qui pourrait compromettre l'interprétation des résultats [Posset *et al.*, 2020; 2019; 2016]. Par exemple, la présence de patients avec une présentation de la maladie moins sévère dans le groupe soumis au dépistage pourrait faire paraître le dépistage néonatal plus avantageux. Les résultats pour ces patients seront intrinsèquement meilleurs que pour ceux qui présentent la forme grave de la même maladie. L'inclusion de patients légèrement atteints dans la cohorte peut créer un biais positif en faveur du dépistage.

Dans les différentes études retenues, des patients décédés avant l'obtention de leur diagnostic pourraient avoir été exclus des études, ce qui pourrait teinter l'interprétation des résultats. Ainsi, Posset et ses collaborateurs [2019] ont exclu les patients décédés avant janvier 2011. De plus ils ont aussi exclu des patients dont les capacités neurocognitives ne pouvaient pas être testées, écartant peut-être ainsi des patients atteints de complications plus graves.

Un manque de données longitudinales a aussi été mentionné. Elles auraient cependant permis d'étudier l'évolution des paramètres neurologiques en fonction du temps et de la méthode de repérage [Posset *et al.*, 2020].

5.3 Complications neurocognitives et troubles du mouvement

Des effets sur le développement neurocognitif ont été la manifestation clinique la plus fréquemment observée dans l'étude de Baruteau et ses collaborateurs [2017] avec 92 % (48/52) des patients touchés [Baruteau *et al.*, 2017]. Ils ont aussi répertorié la capacité des patients à poursuivre leur scolarisation sans appui pédagogique. Le dépistage néonatal semble offrir un avantage aux patients, mais il ne préviendrait pas totalement les problèmes d'apprentissage [Baruteau *et al.*, 2017]. De leur côté, Posset et ses collaborateurs [2016] ont constaté des retards dans les étapes du développement neurologique chez 10 % (4/39) des patients ([tableau 10](#)) [Posset *et al.*, 2016]. Dans les deux études, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes soumis au dépistage et ceux repérés cliniquement concernant les complications neurologiques ([tableau 10](#)). Cependant, une tendance en faveur du dépistage néonatal est observée dans l'étude de Posset et ses collaborateurs [2016].

Dans l'étude de Baruteau et ses collaborateurs [2017], une proportion similaire de patients dans chacun des groupes a présenté des convulsions ($p > 0,05$) ([tableau 10](#)). Les complications neurologiques survenaient de façon similaire (âge à l'apparition, fréquence et sévérité) parmi le groupe soumis au dépistage et le groupe de patients repérés cliniquement ($p > 0,05$) [Baruteau *et al.*, 2017]. Une imagerie par résonance magnétique du cerveau a été effectuée chez les patients qui présentaient des

symptômes sévères ou non expliqués. Ainsi, une grande variété d'anomalies ont été détectées, sans toutefois de différence statistiquement significative entre le groupe dépistage néonatal et les patients repérés d'après leurs signes cliniques ([tableau 10](#)) [Baruteau *et al.*, 2017].

Tableau 10 Complications neurologiques

Étude		Dépistage néonatal	Repérage selon les signes cliniques	Différence statistique
Posset <i>et al.</i> [2016]	Présence de retard dans les étapes du développement neurologique	0/8 (0 %)	4/31 (13 %)	$p = 0,457$
Baruteau <i>et al.</i> [2017]	Retard de développement neurocognitif	7/8 (88 %)	41/44 (93 %)	n.r.
	Scolarisation dans un programme régulier	2/6 (33 %)	4/29 (14 %)	n.r.
	Convulsions (épilepsie)	3/8 (38 %)	19/44 (43 %)	n.r.
	Anormalité sur IRM cérébrale (patients avec symptômes neurologiques sévères ou inexpliqués)	2/4 (50 %)	10/19 (53 %)	n.r.

Abréviation : n.r. : non rapporté.

Dans une étude distincte, Posset et ses collaborateurs [2019] ont évalué le développement cognitif de 23 patients qui ont reçu un diagnostic à la suite d'un dépistage néonatal comparativement à 33 patients symptomatiques. Les auteurs ont observé que les patients soumis au dépistage avaient de meilleures performances cognitives, statistiquement significatives ($p < 0,001$), mesurées à l'aide du cSDS (*cognitive standard deviation score*) comparativement aux patients repérés cliniquement. Les mêmes résultats ont été obtenus lorsque les patients d'âge comparable (moins de 7 ans, $n = 17$) ont été observés ($p < 0,05$) [Posset *et al.*, 2019].

Les complications myopathiques observées dans l'étude de Baruteau et ses collaborateurs [2017] comprenaient l'hypotonie, des épisodes de faiblesse musculaire et du syndrome de Guillain-Barré et elles ont été observées uniquement chez les patients repérés cliniquement ([tableau 11](#)). Toutefois, aucune analyse statistique comparative entre les groupes n'a été effectuée par les auteurs. Des résultats similaires ont été observés concernant l'ataxie. Du côté de l'étude de Posset et collaborateurs [2016], les résultats montrent plus de troubles du mouvement dans le groupe de patients repérés cliniquement (32 %) comparativement au groupe soumis au dépistage (12 %). Toutefois, aucune différence statistiquement significative n'a été observée. Par conséquent, sans différence statistiquement significative, une tendance en faveur d'une réduction des troubles du mouvement est observée pour les patients soumis au dépistage dans les deux études.

Tableau 11 Troubles du mouvement

Étude		Dépistage néonatal	Repérage selon les signes cliniques	Différence statistique
Posset <i>et al.</i> [2016]	Troubles du mouvement	1/8 (12 %)	12/37 (32 %)	$p = 0,317$
Baruteau <i>et al.</i> [2017]	Ataxie	0/8 (0 %)	9/44 (20 %)	n.r.
	Complication myopathique	0/8 (0 %)	7/44 (16 %)	n.r.

Abréviation : n.r. : non rapporté.

5.4 Complications métaboliques

Posset et ses collaborateurs [2020] ont approfondi leur recherche concernant l'effet du dépistage néonatal sur les patients atteints d'ASA ou CIT-I des cohortes UCDC et E-IMD. Afin de déterminer si les différences observées entre les groupes soumis au dépistage et symptomatique étaient liées à une différence de sévérité des formes de la maladie, les auteurs ont évalué la sévérité de la maladie de chacun des patients à l'aide des connaissances sur les variants génétiques et sur l'activité enzymatique résiduelle. Cette approche a aussi permis d'estimer le nombre d'épisodes d'hyperammoniémie chez les patients [Posset *et al.*, 2020].

Tableau 12 Crises d'hyperammoniémie des groupes comparés par Posset et ses collaborateurs [2020] pour la CIT-I et l'ASA jumelées

	Dépistage néonatal		Repérage selon les signes cliniques	
Nombre de patients	56		59	
Phénotype prédit	atténué	sévère	atténué	sévère
Nombre de patients	47	9	19	40
Crise d'hyperammoniémie initiale NH ₄ max. (μmol/l) médiane [min.-max.] (nombre de patients)	34,6 [9,0-200,0] (n = 33)	272,7 [69,3-770,0] (n = 6)	232,5 [18,0-872,0] (n = 8)	1033 [194,0-3600,0] (n = 39)
Nombre de crises d'hyperammoniémie par année médiane [min.-max.] (nombre de patients)	0,4 [0,1-2,2] (n = 14)	1,2 [0,0-3,0] (n = 5)	0,4 [0,1-1,6] (n = 4)	1,2 [0,3-8,2] (n = 39)

Posset et ses collaborateurs [2020] ont constaté que les patients qui avaient été identifiés par le dépistage néonatal avaient un niveau d'ammoniaque maximal (NH₄) plus faible lors de la première crise d'hyperammoniémie pour les deux phénotypes (atténué et sévère) ([tableau 12](#)). Les auteurs ont aussi observé que les patients avec un phénotype atténué repérés par dépistage néonatal parvenaient plus fréquemment à maintenir leur concentration d'ammoniaque dans les intervalles normaux lors de la première crise d'hyperammoniémie.

Cependant, la différence relative au nombre annuel de crises d'hyperammoniémie n'était pas statistiquement significative entre les patients soumis au dépistage et les patients repérés cliniquement (pour le phénotype atténué $p = 0,520$, pour le phénotype sévère $p = 0,938$) [Posset *et al.*, 2020]. Toutefois, 74 % des patients avec un phénotype atténué, et identifiés par dépistage néonatal, atteignaient l'âge scolaire sans avoir fait de crise. Aucun patient soumis au dépistage avec un phénotype sévère n'est demeuré asymptomatique durant la période préscolaire.

Baruteau et ses collaborateurs [2017] ont aussi analysé d'autres complications chez les patients soumis au dépistage ou repérés cliniquement [Baruteau *et al.*, 2017]([tableau 13](#)). Sur le plan des complications hépatiques (hépatomégalie, concentration d'alanine aminotransférase (ALT)), une tendance en défaveur du dépistage néonatal est observée; cependant, aucune analyse statistique n'a été effectuée. L'hypokaliémie et les diarrhées sévères semblent être similaires entre les deux groupes, alors que les patients qui présentaient de la trichorrhée noueuse étaient tous atteints de la forme tardive d'ASA, et cette pathologie s'est résorbée à la suite de l'amorce d'un traitement [Baruteau *et al.*, 2017].

Tableau 13 Autres complications selon Baruteau *et al.* [2017]

	Dépistage néonatal	Repérage selon les signes cliniques
Hépatomégalie	5/8 (63 %)	20/44 (45 %)
Alanine aminotransférase élevée (ALT)	6/8 (75 %)	22/44 (50 %)
Hypokaliémie		
persistante	1/10 (10 %)	6/46 (13 %)
intermittente	5/10 (50 %)	14/46 (30 %)
Trichorrhée noueuse	0/10 (0 %)	5/46 (11 %)
Diarrhée sévère	4/10 (40 %)	13/41 (32 %)

5.5 Mortalité

Dans l'étude de Baruteau et ses collaborateurs [2017], 46 des 56 patients étaient toujours vivants au moment de colliger les données ([tableau 14](#)). Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes de patients ($p > 0,05$). Les causes des décès ont été des épisodes d'hyperammoniémie très tôt après la naissance ($n = 2$), de septicémie ($n = 3$), un hématome extradural ($n = 1$), un carcinome hépatocellulaire ($n = 1$), une pancréatite aigüe ($n = 1$), une arythmie possible ($n = 1$) et un décès de cause inconnue ($n = 1$).

Tableau 14 Décès répertoriés dans l'étude de Baruteau *et al.* [2017]

	Dépistage néonatal	Repérage selon les signes cliniques	Différence statistique
Décès	1/10 (10 %)	9/46 (20 %)	$P > 0,05$

POINTS SAILLANTS

Les études observationnelles qui rapportent des données cliniques de patients qui ont reçu un diagnostic d'ASA à la suite d'un dépistage néonatal comparativement à ceux repérés selon leurs signes cliniques comportent des limites importantes, soit par la méthode de dépistage ou la prise en charge.

Beaucoup de patients ont été suivis durant plusieurs années. C'est un facteur important dans l'étude de l'ASA, puisque des complications secondaires peuvent apparaître après l'enfance.

Les patients soumis au dépistage durant la période néonatale auraient une crise d'hyperammoniémie initiale moins sévère que les patients repérés d'après leurs signes cliniques.

Le dépistage néonatal semble réduire le risque de développer un trouble neurologique, des troubles du mouvement et de la trichorhexie noueuse.

Le dépistage néonatal n'aurait pas d'effet sur le nombre annuel de crises d'hyperammoniémie, les risques de convulsions, de complications hépatiques, d'hypokaliémie et de diarrhée sévère.

Le dépistage néonatal ne semble pas avoir d'effet sur les risques de mortalité, même si une tendance non statistiquement significative est observée en faveur du dépistage néonatal.

6 INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL

Aucune étude comparative n'a été repérée relativement à l'innocuité du dépistage néonatal de l'acidurie argininosuccinique, sur les plans des risques physiques ou psychosociaux. Les enjeux éthiques et sociaux associés au dépistage néonatal, ainsi que la perspective des patients et celle des citoyens sur ces enjeux, ont fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS afin de soutenir l'évaluation de la pertinence du dépistage néonatal des EIM. Compte tenu de l'importance des enjeux éthiques et sociaux communs à l'ensemble des maladies évaluées, ils sont abordés de façon plus détaillée dans le document *Dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme : enjeux éthiques, perspective citoyenne et perspective des patients, parents et proches aidants*, consultable sur le site Web de l'INESSS [INESSS, 2020]. Les comités consultatif et délibératif ont soulevé divers éléments qui sont abordés dans la discussion du présent document.

L'évaluation de la performance du test de dépistage de l'ASA indique que le dépistage peut mener à la détection de cas bénins qui pourraient demeurer asymptomatiques, à l'identification de cas maternels et à la détection de faux positifs et de faux négatifs. Ces scénarios présentent des risques psychosociaux et ils font l'objet de débats éthiques entourant le dépistage néonatal.

6.1 Faux positifs

Les études utilisées pour évaluer la performance ont présenté très peu de résultats faux positifs. Cependant, selon les données du PQDNSU, huit résultats faux positifs ont été déclarés au Québec durant une période de trois ans. Il n'est pas possible de déterminer les raisons qui ont mené à la découverte d'un plus grand nombre de faux positifs au Québec. Cependant, les huit faux positifs ont été repérés au cours des 18 premiers mois suivant l'implantation du dépistage de l'ASA. De plus, les patients référés pour d'autres maladies du cycle de l'urée et qui obtiennent aussi des résultats faux positifs au dépistage ne sont pas comptabilisés dans les faux positifs attribués au dépistage de l'ASA dans les données québécoises.

Un résultat faux positif implique que le nouveau-né devra être pris en charge de la même façon qu'un nouveau-né atteint d'une EIM, et ce, jusqu'à ce que les résultats des tests diagnostiques confirment qu'il n'est pas atteint. Dans certains cas, le nouveau-né pourrait recevoir un traitement préventif durant la période précédant la confirmation du diagnostic. Cette période d'incertitude peut s'échelonner sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois, et elle est synonyme d'anxiété pour la famille. Cette anxiété peut compromettre l'attachement des parents à leur enfant, perdurer au-delà de la période de confirmation diagnostique et se traduire par un recours accru aux services de santé [OMS, 2020; Taylor-Phillips *et al.*, 2014].

6.2 Faux négatifs

Très peu de faux négatifs ont été détectés selon les études consultées dans les différents programmes de dépistage de l'ASA. Les faux négatifs comportent des risques sur plusieurs plans. Sur le plan médical, l'établissement d'un diagnostic et l'instauration du traitement pourraient être retardés. De plus, la confiance de la population envers les programmes de dépistage et le système de santé en général risque d'être compromise par les résultats faux négatifs [OMS, 2020; Petticrew *et al.*, 2001].

6.3 Formes tardive et asymptomatique

Les patients atteints de la forme tardive sont ceux qui obtiendront un plus grand avantage du dépistage néonatal de l'ASA. Selon les études consultées, les patients atteints de la forme tardive peuvent présenter des symptômes entre l'âge de 3 mois et 22 ans. Il y aurait aussi la faible possibilité de ne pas développer de symptômes. Un résultat de dépistage positif, pour les patients atteints de la forme tardive ou asymptomatique, peut générer un stress et être vu comme un compte à rebours [INESSS, 2020]. D'un autre côté, des patients sont probablement demeurés asymptomatiques grâce au traitement et à une prise en charge précoce, puisque ceux qui étaient jugés asymptomatiques dans l'étude de Posset et ses collaborateurs [2018] ont reçu un diagnostic au cours de leur premier mois de vie. Il est impossible de déterminer si ces patients auraient développé des manifestations cliniques s'il n'y avait pas eu de prise en charge précoce, ou si le traitement nutritionnel aurait pu être allégé.

6.4 Détection de maladies secondaires

Selon le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin, les maladies secondaires qui pourraient être dépistées par les marqueurs employés au Québec lors du dépistage de l'ASA sont l'hyperargininémie (ARG1), la CIT-I, la CIT-II et le déficit en ornithine transcarbamylase (OTC). Trois de ces maladies, ARG1, CIT-I et CIT-II, sont dépistées comme des cibles primaires par le programme de dépistage néonatal urinaire du Québec. À noter que, lors d'une évaluation effectuée en 2019 par l'INESSS, le transfert du dépistage de ces maladies vers le programme de dépistage néonatal sanguin n'a pas été recommandé [INESSS, 2019a; 2019b; 2019c]. Les membres du comité consultatif ont mentionné que le dépistage de maladies secondaires graves avec le dépistage de l'ASA pourrait aussi être perçu comme un avantage. Cependant, la détection de maladies secondaires augmente le nombre de références de patients vers une confirmation diagnostique et le nombre de faux positifs possibles.

Toutefois, la découverte d'une EIM non ciblée pourrait constituer un enjeu psychosocial pour les familles concernées [Taylor-Phillips *et al.*, 2014]. Informer les parents de la découverte fortuite d'une maladie jusqu'alors inconnue dans cette famille est très différent du fait d'inclure un test diagnostique pour une famille aux prises avec une maladie. Les avis sont partagés quant à la divulgation des maladies secondaires ou de découvertes fortuites lors du dépistage néonatal [Taylor-Phillips *et al.*, 2014].

6.5 Détection de cas asymptomatiques

L'identification de patients asymptomatiques pourrait être possible [Posset *et al.*, 2018]. Un surdiagnostic survient lorsqu'un patient reçoit un diagnostic d'EIM à la suite d'un dépistage néonatal alors qu'il n'aurait jamais développé de symptômes et que le diagnostic n'aurait par conséquent pas été posé. L'enfant est alors inutilement étiqueté comme malade, il fait l'objet d'un suivi médical et sa famille doit composer avec les incertitudes relatives à son devenir clinique. Le surdiagnostic peut entraîner un surtraitement qui comporte aussi des risques physiques et psychosociaux [OMS, 2020; Taylor-Phillips *et al.*, 2014].

POINTS SAILLANTS

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

Le dépistage de l'ASA s'accompagnerait d'un risque de faux positifs, de faux négatifs et de l'identification de patients atteints d'une forme tardive de l'ASA et du repérage de patients atteints d'une autre maladie. Ces situations ont des conséquences importantes sur les plans éthique et psychosocial.

La détection fortuite de maladies augmente le nombre de résultats faux positifs au test de dépistage.

7 STATUT DU DÉPISTAGE NÉONATAL

La description de la situation actuelle du dépistage est basée sur la revue de la littérature et sur un survol de la littérature grise. Elle est fournie à titre d'information contextuelle et non comme un intrant à l'évaluation de la pertinence du dépistage. Cinq avis ou prises de position par des autorités responsables du dépistage néonatal, des associations professionnelles ou des agences d'évaluation des technologies sur la pertinence du dépistage néonatal de l'ASA ont été repérés.

Moins de 10 pays européens offrent le dépistage néonatal de l'ASA (Danemark, Hongrie, Islande, Italie, Pologne, Portugal, Suède) [HAS, 2020; Castineras *et al.*, 2019; Therrell *et al.*, 2014]. Selon la revue de littérature conduite par Haberle et ses collaborateurs [2019], le dépistage néonatal de l'ASA aurait cessé en 2000 en Autriche en raison d'un fort taux de nouveau-nés soumis au test de dépistage qui demeureraient asymptomatiques et présenteraient des variants génétiques légers [Haberle *et al.*, 2019; Mercimek-Mahmutoglu *et al.*, 2010].

Au Canada, le dépistage de l'ASA est fait dans la majorité des provinces, à la seule exception de l'Alberta¹³. Aux États-Unis, le dépistage de cette maladie est réalisé dans tous les États [Therrell *et al.*, 2014].

La décision d'implanter ou non un dépistage de l'ASA d'après les documents examinés ne repose pas toujours sur une revue systématique des données [Taylor-Phillips *et al.*, 2014; American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert, 2006]. Le [tableau 15](#) résume les principaux enjeux soulevés par les organisations qui ont recommandé l'inclusion de l'ASA, y compris la médicalisation de patients atteints d'une forme légère qui pourraient ne pas développer de symptômes au cours de leur vie et l'apparition précoce des symptômes chez certains patients atteints de la forme néonatale avant l'obtention du résultat du dépistage. L'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) a classifié l'ASA dans les maladies primaires qui doivent être incluses dans le dépistage néonatal, mais il est à noter que l'ASA était la dernière des 27 maladies à inclure aux programmes de dépistage [American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert, 2006].

Le [tableau 16](#) résume les arguments des trois organisations qui ont pris position contre le dépistage de l'ASA. Les arguments principaux évoqués étaient que le traitement ne prévenait pas les déficits cognitifs et que l'histoire clinique de la maladie était encore mal connue.

¹³ L'information provient des sites Web des provinces et de communications personnelles avec des responsables [AHS, 2019; Newborn Screening Ontario (NSO), 2019; Perinatal Service BC, 2019; Maritime Newborn Screening Program, 2018b; CORD, 2015; Cadham Provincial Laboratory, 2011] .

Tableau 15 Prise de position pour le dépistage néonatal populationnel de l'ASA

Organisme	Pays	Argumentaire	Enjeux spécifiques au dépistage d'ASA
HGSA [2017]	Australasie	Les avantages du diagnostic précoce démontrés et examinés par rapport au coût des tests de dépistage existent, et une prise en charge est disponible.	
American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert [2006]	États-Unis	À la suite de l'utilisation d'un système de notation qui intègre des avis d'experts et des preuves scientifiques, le score obtenu pour cette EIM était supérieur au seuil choisi pour en recommander le dépistage.	Il est reconnu qu'il est difficile de faire la distinction entre l'ASA et d'autres maladies secondaires telle la citrullinémie de type II (CIT-II)

Tableau 16 Prise de position contre le dépistage néonatal populationnel de l'ASA

Organisme	Pays	Argumentaire
HAS [2020]	France	Il y a un manque d'information sur l'histoire clinique de la maladie et sur les avantages potentiels du dépistage néonatal de la maladie.
UK NSC [2014]	Royaume-Uni	- L'épidémiologie au Royaume-Uni est incertaine. - Un doute persiste quant à l'obtention du résultat du test en temps opportun. - La prise en charge pourrait être bénéfique pour plusieurs symptômes, alors que d'autres symptômes ne pourraient être évités.
HCN [2015]	Pays-Bas	- Il n'a pas été démontré qu'une prise en charge précoce prévient les déficits cognitifs. - Malgré le traitement, le pronostic des patients atteints demeure mauvais.

POINTS SAILLANTS

Le dépistage néonatal de l'ASA est implanté dans une dizaine de pays, y compris les États-Unis, et dans plusieurs provinces canadiennes.

Sur le plan international, certaines organisations, autorités responsables du dépistage néonatal, associations professionnelles ou agences d'évaluation des technologies de la santé se sont prononcées en faveur et d'autres en défaveur du dépistage néonatal de l'ASA.

8 ASPECTS ORGANISATIONNELS ET ÉCONOMIQUES

8.1 Trajectoire de soins au Québec

Le programme de dépistage est offert à tous les bébés qui naissent au Québec et qui sont admissibles au régime d'assurance maladie du Québec. La trajectoire de soins pour le dépistage néonatal est décrit en détail dans le cadre de référence du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire [MSSS, 2018b]. Les échantillons sanguins sont prélevés dans la majorité des cas au cours des 24 à 48 premières heures de vie du nouveau-né. Les parents doivent donner un consentement verbal explicite avant que l'échantillon ne soit prélevé chez le nouveau-né.

Ensuite, les échantillons sont acheminés par la poste au centre fiduciaire (laboratoire d'analyse) au cours des 5 à 7 jours ouvrables suivant le prélèvement. Le centre fiduciaire analysera et établira un résultat pour chacun des échantillons en moins de trois jours ouvrables suivant leur réception. Il est estimé que le résultat du test de dépistage néonatal sera établi entre 10 et 13 jours après la naissance.

Un résultat au test de dépistage est considéré comme anormal s'il est difficile à interpréter, si les données paraissent aberrantes, s'il est positif selon les valeurs seuils établies ou si les données suggèrent une maladie significative sur le plan clinique, mais qui n'est pas dépistée par le programme de dépistage. L'algorithme général du programme de dépistage sanguin est présenté dans la [figure 2](#).

Figure 2 Schéma du dépistage néonatal des EIM sur échantillon sanguin

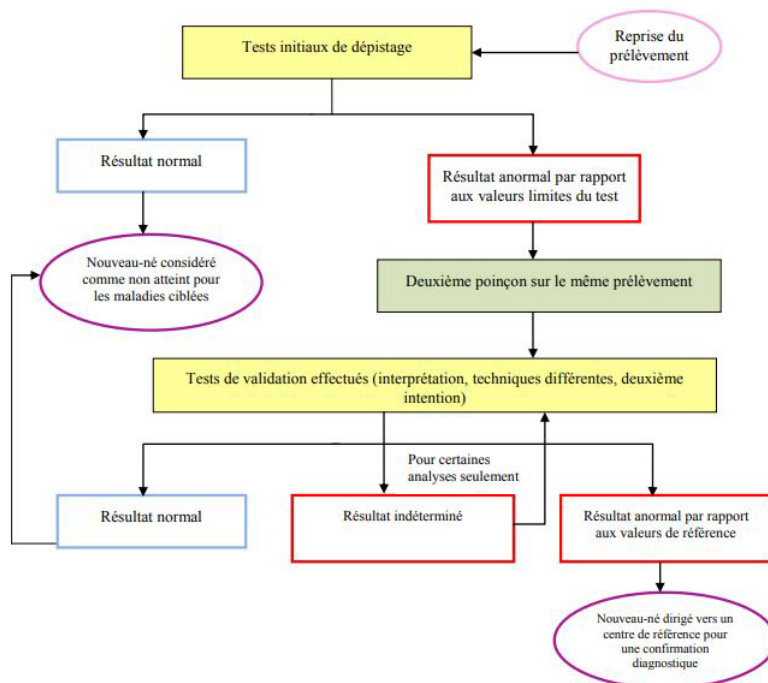


Schéma tiré du Cadre de référence du Programme québécois de dépistage néonatal, août 2018 [MSSS, 2018b].

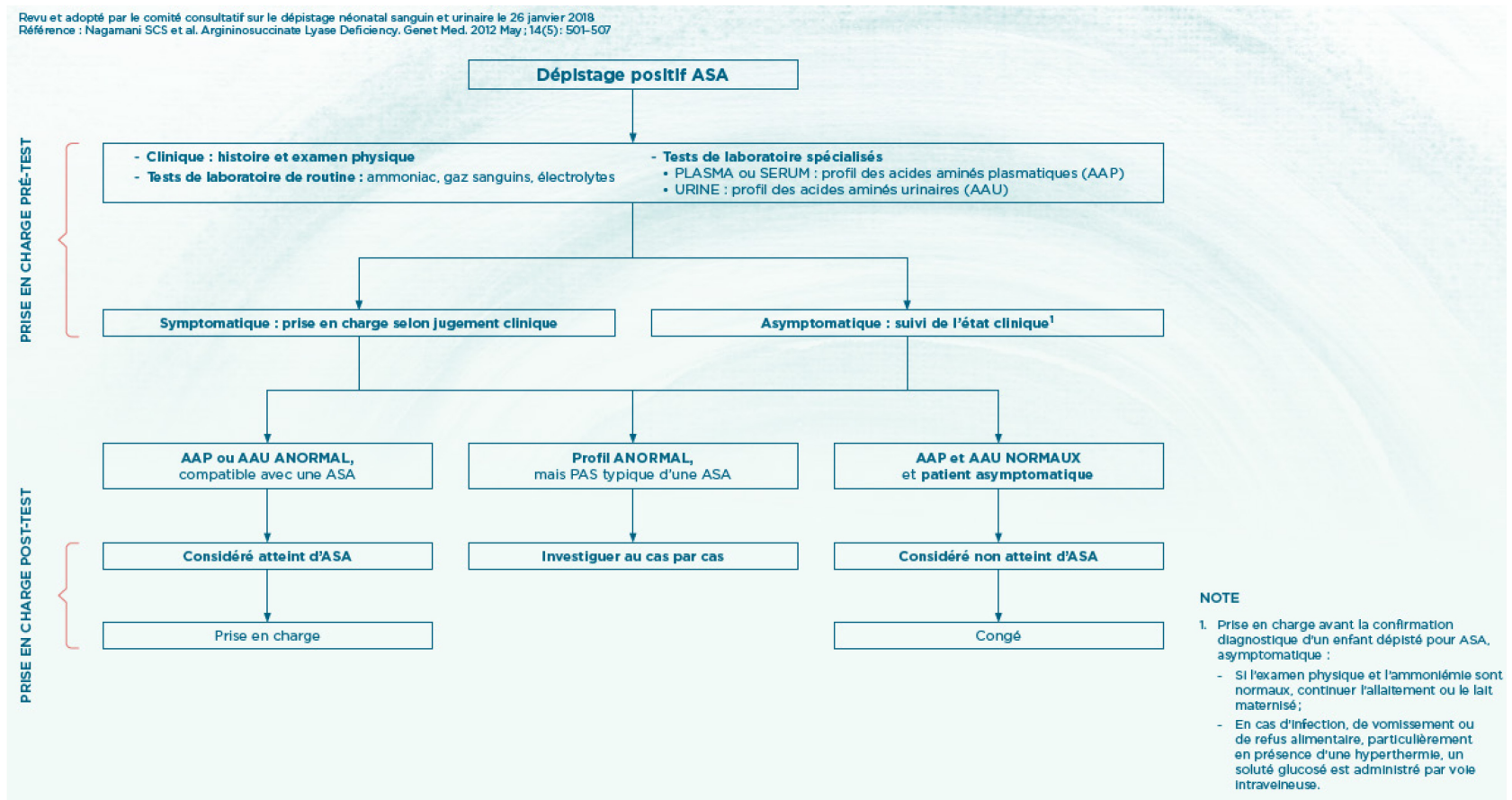
Pour le dépistage de l'ASA, l'algorithme est présenté à la [figure 3](#) et explique le protocole de prise en charge initial et la confirmation diagnostique, et il est inspiré des lignes directrices de Boy et ses collaborateurs [MSSS, 2018a; Boy *et al.*, 2017].

Sommairement, les parents d'un nouveau-né qui a un résultat de dépistage positif sont contactés par téléphone par le centre fiduciaire en premier lieu pour les informer d'un résultat positif au test de dépistage et ils sont référés sans tarder vers l'un des quatre centres de référence pour une confirmation diagnostique. Le centre fiduciaire communique aussi les résultats au centre de référence et demande la confirmation diagnostique et la prise en charge de l'enfant. Les professionnels du centre de référence contacteront les parents et rencontreront les patients dans un délai de 24 heures suivant le résultat du protocole de dépistage complété. La confirmation diagnostique doit être établie au cours des trois mois suivant la prise en charge et, au besoin, un traitement sera administré immédiatement.

Les centres de référence sont le CHU de Québec – Université Laval, le CIUSSS de l'Estrie – CHUS, le Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHU Sainte-Justine) et le Centre universitaire de santé McGill (CUSM). Une fois le diagnostic établi, une équipe multidisciplinaire des centres de référence prend en charge le nouveau-né et sa famille. Cette équipe multidisciplinaire se compose d'un médecin spécialisé en maladies métaboliques, d'un nutritionniste, d'un conseiller génétique et de tout autre spécialiste selon les manifestations cliniques et complications de la maladie.

Le traitement de l'ASA consiste en un traitement nutritionnel et, au besoin, en l'administration d'un agent épurateur de l'azote. Au Québec, le Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH) peut fournir des aliments adaptés à la diète prescrite. En 2020, les coûts annuels par patient atteint de l'ASA étaient d'environ 645 \$ pour les enfants de moins de 1 an, en moyenne, de 2 300 \$ pour les patients qui avaient entre 1 et 12 ans, et entre 4 000\$ et 5 000 \$ pour les patients de plus de 12 ans [PAQTMMH, 2020; 2019; 2017; 2016; 2015; 2014; 2013; 2012].

Figure 3 Protocole de prise en charge initiale et de confirmation diagnostique de l'acidurie argininosuccinique



Publications du ministère de la Santé et des Services sociaux [MSSS, 2018a].

8.2 Aspects organisationnels

Les enjeux organisationnels du dépistage néonatal sanguin des maladies métaboliques et des maladies rares ont préalablement été décrits en 2020, lors de l'évaluation de la pertinence d'implanter au programme le dépistage de neuf EIM¹⁴. Ces enjeux avaient été colligés à partir des données contextuelles et expérientielles obtenues lors de rencontres avec les membres du comité consultatif ainsi qu'à partir d'un survol de la littérature scientifique et grise.

Brièvement, dans le domaine des maladies rares en général, dépistées ou non, l'amélioration des connaissances est un enjeu important afin que les enfants reçoivent rapidement un diagnostic et aient accès aux soins et traitements requis selon leur condition. En effet, la formation et l'information des médecins et professionnels de la santé favoriseraient l'obtention d'un diagnostic précoce et une meilleure prise en charge. La collecte de données est également une façon d'obtenir de l'information sur les maladies rares. En effet, les registres sont des outils efficaces autant pour la recherche que pour l'amélioration de la qualité du traitement clinique, en permettant notamment de suivre l'évolution d'une maladie dans une population et le recours aux services qui en découlent [Kemper *et al.*, 2019; Sahai *et al.*, 2010]. L'implantation d'un registre nécessite cependant des ressources financières significatives à long terme pour en assurer la qualité et la pérennité.

L'errance diagnostique est le premier obstacle pour les patients atteints d'une maladie rare, et l'établissement du diagnostic est un des premiers facteurs responsables de cette errance. Ce délai avant d'obtenir le bon diagnostic pourrait occasionner de graves conséquences [EURODIS, 2009], tout comme les lacunes présentes sur le plan de l'information transmise au moment de l'annonce du diagnostic ou du soutien psychologique durant l'attente du diagnostic.

Pour qu'un programme de dépistage soit en mesure de prévenir les complications et séquelles des EIM, le résultat du test de dépistage devrait être disponible avant l'apparition des symptômes. L'obtention des résultats en temps opportun est donc un facteur critique pour les maladies qui peuvent se manifester précocement. Les facteurs les plus importants responsables des délais sont les processus de collecte des échantillons, le transport, la préparation et l'analyse de ces échantillons et, enfin, la production du rapport des résultats. Ensuite, une bonne coordination entre le laboratoire d'analyse et le personnel qui assure la prise en charge à la suite d'un résultat de dépistage positif est essentielle pour optimiser le début des traitements.

Finalement, l'ajout de nouvelles maladies aux programmes de dépistage a pour conséquence d'augmenter le besoin en services spécialisés. L'offre de services devrait donc être développée parallèlement à l'expansion du dépistage de façon à permettre l'accès à des services équitables dans l'ensemble des régions couvertes par un programme de dépistage des maladies métaboliques héréditaires [Burton *et al.*, 2006].

¹⁴ <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/evaluation-de-la-pertinence-du-depistage-neonatal-sanguin-de-neuf-erreurs-innees-du-metabolisme.html>.

8.3 Revue de la littérature économique sur le dépistage de l'acidurie argininosuccinique

La recherche de la littérature concernant les conséquences économiques du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem du déficit de l'ASA a permis de sélectionner deux analyses sur l'efficience [Tiwana *et al.*, 2012; Cipriano *et al.*, 2007].

L'évaluation de la qualité méthodologique des études a été faite à l'aide de la grille CASP (*Critical Appraisal Skills Program-Economic Evaluation Checklist*) et elle est présentée au [tableau F-1](#) de l'annexe F. La qualité méthodologique des études économiques retenues a été jugée bonne. Comme il sera détaillé plus loin, la généralisabilité des résultats de ces études au contexte québécois est toutefois limitée.

8.3.1 Caractéristiques des études

Les principales caractéristiques des études sont présentées au [tableau 17](#). Parmi les deux études sélectionnées, une est canadienne [Cipriano *et al.*, 2007] et l'autre provient des États-Unis [Tiwana *et al.*, 2012]. L'étude canadienne avait pour objectif d'évaluer l'efficience de l'utilisation de la spectrométrie de masse en tandem pour élargir le programme ontarien de dépistage néonatal afin de dépister chaque EIM indépendamment ou un ensemble jusqu'à 21 EIM, l'ASA, pour une cohorte de 130 000 nouveau-nés [Cipriano *et al.*, 2007]. Un modèle d'analyse décisionnelle a été construit afin d'estimer les coûts différentiels et les années de vie qui peuvent être gagnées par le dépistage néonatal en comparaison avec le repérage selon les signes cliniques de ces conditions médicales ou l'absence de dépistage. Les données de la littérature et les avis d'experts ont été employés pour estimer les caractéristiques du test, la prévalence de la maladie, l'efficacité du traitement et les taux de progression de la maladie et de mortalité. Les coûts des services de santé consommés ont été estimés à partir de la *London Centre Case Costing Initiative*, de l'assurance-santé de l'Ontario (OHIP) et du Programme d'accès aux médicaments de l'Ontario. Les coûts des appareils de spectrométrie de masse en tandem et de leur maintenance ont été estimés à partir des données de deux fabricants de ces appareils.

L'étude de Tiwana et ses collaborateurs [2012] avait pour objectif d'évaluer l'efficience de l'élargissement du panel de dépistage, chez des nouveau-nés, de 7 à 27 maladies comprenant l'acidurie argininosuccinique pour la cohorte de nouveau-nés au Texas en 2007. Un modèle de Markov a été construit afin de comparer les coûts et les années de vie ajustées en fonction de la qualité (QALY) entre le dépistage néonatal étendu et le dépistage néonatal préexpansion. Il est à noter que, dans le cadre de ce modèle, l'ASA a été regroupée avec la citrullinémie pour des raisons de similitudes physiologiques. Le dépistage de cette dernière a déjà fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS qui ne l'a pas recommandé sur la plateforme sanguine du programme québécois du dépistage néonatal. Les estimations de coûts ont été obtenues à partir d'une combinaison de statistiques du Texas, de la littérature et de l'avis d'experts. Le coût total du dépistage incluait le coût du dépistage, celui du test de deuxième intention ainsi que le coût du test de confirmation. Le montant total des frais facturés par le département des services de

santé de l'État du Texas pour le test de dépistage initial et le test de deuxième intention a été employé comme approximation du coût du dépistage, alors que les frais facturés par l'Institut métabolique de Baylor pour les tests de confirmation ont été employés comme approximation du coût des tests de confirmation.

8.3.2 Principaux résultats des études sur l'efficience

Les principaux résultats des études qui ont évalué l'efficience sont présentés au [tableau 17](#). En Ontario, lorsqu'il a été évalué individuellement en comparaison avec l'absence de dépistage, le dépistage de l'ASA s'est avéré non efficient par rapport aux seuils d'efficience habituellement employés – p. ex. 50 000 et 100 000 CAD par année de vie gagnée (AVG). En effet, en excluant les coûts de démarrage et de maintenance des appareils, le ratio coût-efficacité incrémental (RCEI) du dépistage néonatal sanguin de l'ASA serait supérieur à 2 millions en dollars canadiens de 2022 (CAD 2022) par AVG. En incluant les coûts d'achat et de maintenance des appareils, le RCEI augmenterait à plus de 2,9 millions CAD 2022 par AVG [Cipriano *et al.*, 2007]. Lorsque l'évaluation a été effectuée dans le contexte de l'ajout du dépistage de l'ASA au dépistage de onze EIM, le RCEI obtenu était de 200 147 CAD 2022 par AVG, ce qui excède par conséquent les seuils d'efficience habituellement acceptés. Il convient aussi de noter que les avantages du dépistage néonatal de l'ASA en termes d'années de vie additionnelles gagnées seraient minimales : 0,000787 année gagnée ou environ 7 heures en temps équivalent.

De manière générale, les troubles du cycle de l'urée, dont font partie l'ASA, l'argininémie et la citrullinémie, sont associés à des RCEI élevés en comparaison avec les autres EIM. Cela pourrait s'expliquer en grande partie par le faible nombre d'années de vie gagnées et un coût différentiel élevé lié au traitement des patients avec le phénylbutyrate de sodium. L'efficacité du traitement des troubles du cycle de l'urée est limitée, et les symptômes ne sont pas tous évitables. Même si un diagnostic précoce permet d'améliorer la survie dans certains cas, il entraîne également un traitement potentiellement coûteux. À titre de comparaison, pour une population de 130 000 nouveau-nés qui y sont soumis annuellement, le dépistage combiné des troubles du cycle de l'urée coûterait 25,32 millions CAD 2022 par année et ne permettrait de détecter que 4,5 nourrissons atteints chaque année.

Selon l'étude américaine, pour l'ASA et CIT, l'évaluation du dépistage a résulté en un RCEI d'environ 72 000 CAD 2022 par QALY selon un taux d'actualisation de 3 % lorsque comparé au programme de dépistage préexpansion [Tiwana *et al.*, 2012]. Ce RCEI pour l'ASA et CIT est situé largement au-dessus des autres maladies incluses dans l'étude. Ce résultat peut être expliqué par le coût plus élevé du traitement associé à ces troubles. Même si le dépistage pouvait permettre d'obtenir un taux de survie plus élevé chez les patients atteints d'ASA et de CIT, les taux de retard mental auraient tendance à rester élevés chez ceux-ci, sans différence entre les patients soumis au dépistage et ceux non soumis au dépistage. Cela pourrait expliquer l'impact de la probabilité de décès associée à l'ASA et à la CIT comme variable influente dans cette catégorie.

Tableau 17 Caractéristiques et résultats des études économiques

Étude (pays)	Cipriano <i>et al.</i> [2007] (Canada)	Tiwana [2013]; Tiwana <i>et al.</i> [2012] (États-Unis)
Type d'analyse	Analyse coût-efficacité	Analyse coût-efficacité
Perspective	Sociétale : système de santé, services sociaux et parcours scolaire (Ontario, CANADA)	Tiers payeur en santé (Texas, États-Unis)
Population	Cohorte de 130 000 nouveau-nés en Ontario pour une année	Cohorte de nouveau-nés au Texas en 2007
Intervention	Dépistage néonatal de 1 à 21 conditions, y compris l'ASA	Élargissement du panel de dépistage des nouveau-nés de 7 à 27 maladies, y compris l'ASA (regroupé avec CIT)
Comparateur	Absence de dépistage néonatal	Programme de dépistage néonatal préexpansion
Horizon temporel	À vie	À vie
Type de modèle	Arbre décisionnel	Modèle de Markov
Principaux intrants	▪ Incidence de l'ASA : 1 / 70 000 ▪ Performance du test de dépistage pour l'ASA : sensibilité 100 %; spécificité 99,95 % ▪ Participation au dépistage : 98 % ▪ Bénéfices : les bénéfices ont été estimés en termes d'AVG. ▪ Coûts : les coûts de diagnostic, de traitement et de suivi.	▪ Incidence de l'ASA et de la CIT : 1 / 130 000 ▪ Performance du test de dépistage pour l'ASA et la CIT : sensibilité ~100 %; spécificité 99,95 % ▪ Participation au dépistage : 98 % ▪ Bénéfices : les bénéfices ont été estimés en termes d'AVG. ▪ Coûts : les coûts directs du dépistage et du traitement.
Année financière (monnaie)	2004 (CAD)	2007 (USD)
Taux d'actualisation	3 % (coûts et QALY)	3 % (coûts et QALY)

Étude (pays)	Cipriano <i>et al.</i> [2007] (Canada)	Tiwana [2013]; Tiwana <i>et al.</i> [2012] (États-Unis)
Résultats	1) ASA évaluée isolément vs absence de dépistage <i>En incluant les coûts de démarrage et de maintenance des appareils MS/MS</i> - ΔCoûts : 62,89 CAD (90,98 CAD 2022) par nouveau-né soumis au dépistage - AVG : 0,0000309 - RCEI : 2 035 275 CAD/AVG (2 944 364,50 CAD 2022 /AVG) - En excluant les coûts de démarrage et de maintenance des appareils MS/MS - ΔCoûts : 44,52 CAD (64,41 CAD 2022) par nouveau-né soumis au dépistage - AVG : 0,000309 - RCEI : 1 440 777 CAD/AVG (2 084 324,06 CAD[2022]/AVG) 2) ASA en ajout au dépistage de 11 autres EIM - ΔCoûts : 108,83 CAD (157,44 CAD 2022) par nouveau-né soumis au dépistage - AVG : 0,000787 AVG - RCEI : 138 351 CAD/AVG (200 147,78 CAD 2022/AVG)	1) Sans dépistage - Coûts : 681 455 USD (1 040 333,68 CAD 2022) 2) Avec dépistage - Coûts : 538 334 USD (821 840,02 CAD 2022) - RCEI : 47 079,28 USD/QALY (71 872,92 CAD 2022/QALY) - Le dépistage représente une somme supplémentaire estimée à 47 000 USD/QALY (72 000 CAD 2022/QALY) au taux de base de 3 %, ce qui est probablement dû au coût élevé du traitement de ces troubles.

Sigles : ASA : déficit de l'acidurie argininosuccinique; AVG : année de vie gagnée; CAD : dollars canadiens; CAD 2022 : dollars canadiens de 2022; CIT : citrullinémie; EIM : erreurs innées du métabolisme; QALY : *quality-adjusted life year*; RCEI : ratio coût-efficacité incrémental; USD : dollars américains.

8.3.3 Limites des études

La limite principale des études sélectionnées est la généralisation des résultats au contexte québécois. Elle est attribuable à l'emploi de perspectives canadiennes, de coûts spécifiques, de taux d'incidence et de plans d'expansion de programmes de dépistage existants qui varient d'une province canadienne à une autre. Même si une étude en contexte canadien (Ontario) a été repérée et que sa qualité méthodologique est jugée bonne, les intrants économiques reposent sur des coûts de 2004 et pourraient avoir significativement changé, notamment le coût des appareils et celui de leur maintenance [Cipriano *et al.*, 2007].

L'étude de Tiwana et ses collaborateurs [2012] est empreinte d'une grande incertitude liée, notamment, au fait que le portrait de l'ASA ne peut être dissocié de CIT, ce qui rend difficiles le paramétrage du modèle économique et l'interprétation des résultats sur l'efficacité associés à l'ASA. De plus, certaines hypothèses des auteurs de cette étude concernant notamment le nombre de troubles métaboliques par patient, la séquence d'ajout des EIM au dépistage néonatal et la trajectoire de prise en charge des nouveaux-nés atteints ou chez qui on suspecte une atteinte pourraient différer de la réalité du contexte québécois.

La source des données employées dans ces études constitue une autre limite. En effet, bien qu'il existe un fort soutien de l'idée que le dépistage permettrait aux patients de vivre plus longtemps et en meilleure santé, les données issues des articles s'appuient toutefois sur des estimations tirées de la littérature et des avis d'experts, ce qui peut entraîner une certaine subjectivité. De plus, les membres du comité consultatif ont mentionné dans la présente évaluation une amélioration de la prise en charge des patients atteints de l'ASA au cours des dernières années, alors que les études économiques, de même que leurs sources de données, datent déjà de plus d'une décennie.

Finalement, il est important de reconnaître que grâce au dépistage, des cas plus légers de la maladie peuvent être détectés, ce qui peut créer un biais positif en faveur du dépistage. À l'opposé, les études ne prennent pas en considération le moment opportun, qui peut varier d'un programme de dépistage à l'autre et, dans le cas de l'ASA, une proportion importante de patients pourraient présenter des symptômes avant l'obtention d'un résultat de dépistage.

8.4 Analyse d'impact budgétaire

À défaut de preuves de l'efficacité du dépistage néonatal et sans données permettant d'effectuer une analyse de l'efficacité, une éventuelle analyse de l'impact budgétaire du dépistage de l'ASA a été envisagée. Dans le contexte actuel au Québec, cette analyse devait pouvoir mesurer la différence de coûts (dépenses supplémentaires ou économies réalisées) entre le maintien du dépistage et son retrait du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin.

Une estimation de l'impact budgétaire doit reposer principalement sur les meilleures données épidémiologiques issues de la littérature recensée et sur les données réelles liées aux coûts adaptés au Québec. Néanmoins, cette analyse est tributaire des incertitudes concernant les intrants cliniques liés à la rareté de la maladie. Ainsi, selon les données actuellement disponibles au Québec, depuis l'ajout de l'ASA au programme en 2018, moins de 5 cas ont été confirmés sur 13 nouveau-nés dont le test de dépistage était positif depuis les trois dernières années. De plus, aucune étude repérée dans la littérature n'a évalué le coût ni l'impact budgétaire du dépistage néonatal sanguin de l'ASA par spectrométrie de masse en tandem au Québec, alors que les autres études recensées ont été effectuées dans des conditions difficilement transposables au contexte québécois.

L'obtention d'une analyse d'impact budgétaire précise et rigoureuse du dépistage de l'ASA dans le contexte québécois est également complexifiée par l'impossibilité de comparer la présence de dépistage à l'absence de dépistage de cette maladie.

Le dépistage de l'ASA est effectué sur la plateforme MS/MS dont la tarification par palier est actuellement au niveau de 8 à 15 EIM. Ainsi, le maintien ou le retrait du dépistage de l'ASA n'aurait pas pour conséquence un changement de palier. Par conséquent, selon ce mode de tarification, aucune dépense supplémentaire ou économie ne serait réalisée sur la plateforme MS/MS. Le fait que le dépistage soit déjà introduit au Programme québécois de dépistage néonatal sanguin influe sur l'analyse, et aucun avantage d'un retrait ne semble apparent.

De plus, en comparant les données concernant les tests de confirmation diagnostique de l'ASA (bilan biochimique et analyses moléculaires ou génétiques) avant et après l'ajout du dépistage de cette maladie au programme, il est difficile de quantifier l'effet du dépistage sur la référence des cas suspects. En effet, même si peu de faux négatifs et de faux positifs ont été référés dans la littérature, le dépistage de l'ASA génère des faux positifs qui sont rapportés par le programme pour confirmation diagnostique selon l'algorithme présenté à la [figure 3](#) de la section 8.1. Par conséquent, il est difficile d'affirmer que le nombre de références vers une démarche diagnostique rapporté dans le cadre du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin serait différent du nombre de patients détectés par repérage d'après les signes cliniques.

En conclusion, l'analyse d'impact budgétaire du dépistage de l'ASA n'a pas pu être réalisée en raison des incertitudes entourant la prévalence et la performance du test de dépistage ainsi que de l'absence de coûts additionnels de la plateforme de spectrométrie de masse en tandem liés à son maintien ou encore d'économies associées au retrait du dépistage de l'ASA de même qu'à l'impossibilité d'effectuer une comparaison avant et après la réalisation du dépistage.

POINTS SAILLANTS

Aspects organisationnels

Au Québec, le résultat du test de dépistage est obtenu entre 10 et 13 jours de vie, ce qui est un enjeu pour les nouveau-nés atteints de la forme néonatale de l'ASA.

Les principaux enjeux organisationnels associés au dépistage sont le peu de connaissances des maladies rares chez les professionnels de la santé et, pour les parents, l'errance diagnostique sans le dépistage, le soutien psychologique souvent limité durant l'attente d'une confirmation diagnostique et la disponibilité restreinte des services en soins spécialisés, particulièrement en région.

Aspects économiques

Sur la base des deux études incluses dans la revue économique, il est difficile de se prononcer sur l'efficacité du dépistage de l'ASA et sur la transférabilité des résultats au contexte québécois. Le dépistage n'est pas efficient selon une étude canadienne (Ontario) et il résulte en un RCEI situé largement au-dessus de celui des autres maladies évaluées selon l'étude américaine.

Bien que l'impact budgétaire associé au maintien ou au retrait du dépistage de l'ASA au programme dans le contexte québécois soit difficilement estimable (notamment à cause du court délai depuis le début du dépistage en 2018), l'absence de coûts additionnels sur la plateforme MS/MS suggère que cet impact budgétaire ne serait pas significatif.

DISCUSSION

L'acidurie argininosuccinique est une maladie autosomique récessive. La majorité des patients atteints présentent des crises d'hyperammoniémie qui entraînent un risque important de complications neurologiques. Lorsque le traitement nutritionnel est bien suivi, les crises d'hyperammoniémie seraient considérablement réduites. Le dépistage néonatal permettrait d'identifier, en temps opportun, les patients atteints de la forme tardive de la maladie, soit environ la moitié de ceux-ci. Le dépistage néonatal permettrait une prise en charge plus adéquate lors de la première crise d'hyperammoniémie tout en réduisant sa sévérité, ce qui pourrait avoir comme effet de diminuer la gravité des dommages neurologiques potentiels.

Dépistage fortuit d'autres maladies du cycle de l'urée

Le marqueur principal et les marqueurs secondaires employés pour le dépistage de l'ASA au Québec peuvent aussi être touchés par d'autres maladies du cycle de l'urée comme CIT-I, CIT-II et Arg1 ([figure 1](#)). Par conséquent, les enfants référés pour une confirmation diagnostique en raison d'une suspicion de trouble du cycle de l'urée pourraient recevoir un diagnostic pour une maladie du cycle de l'urée autre que l'ASA (p. ex. CIT-I, CIT-II et ARG1)¹⁵. Il est important de noter que le présent avis n'a pas évalué la performance du test de dépistage de l'ASA à découvrir les autres troubles du cycle de l'urée. La performance du test de dépistage de l'ASA n'a pas été évaluée en employant les données des autres troubles du cycle de l'urée identifiés. Le présent avis ne peut donc pas statuer sur la performance du test de dépistage pour repérer les autres maladies du cycle de l'urée et sur la possibilité de faux positifs ou de faux négatifs. De même, les publications utilisées pour évaluer la performance ne rapportaient pas de données sur l'identification fortuite de patients atteints d'autres troubles du cycle de l'urée. La citrullinémie de type I¹⁶, la citrullinémie de type II¹⁷ et l'argininémie¹⁸ ont été évaluées dans le premier volet de l'évaluation de la pertinence du dépistage, et leur transfert de la plateforme urinaire vers la plateforme sanguine n'avait pas été recommandé¹⁹.

La possibilité de dépister plusieurs maladies avec le dépistage de l'ASA peut cependant être attrayante. D'ailleurs, l'Ontario et le Manitoba ont adapté leur algorithme de dépistage pour dépister simultanément la citrullinémie et l'ASA [NSO, 2019] (communication avec le Manitoba). Au Québec, les autres maladies du cycle de l'urée, découvertes par le dépistage de l'ASA, sont comptabilisées mais ne sont pas nécessairement rapporté comme faux positifs ou négatifs du dépistage de l'ASA. Les

¹⁵ <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2020/20-918-07W.pdf>.

¹⁶ https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_Avis_CIT-I.pdf.

¹⁷ https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_Avis_CIT-II.pdf.

¹⁸ https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_Avis_ARG1.pdf.

¹⁹ <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/depistage-des-erreurs-innees-du-metabolisme.html>.

ressources se rattachant au dépistage de l'ASA devraient être ajustées avec les données de référence des autres maladies du cycle de l'urée pour mieux refléter la réalité de ce test de dépistage.

Amélioration de la prise en charge

Les membres du comité consultatif ont mentionné que la prise en charge des patients atteints d'ASA s'était grandement améliorée au cours des dernières années. Cette observation est aussi soulignée dans les études sur l'efficacité consultées. Les études récentes indiquent une plus grande efficacité du dépistage et de la prise en charge précoces des patients. Cependant, cette tendance vers une meilleure efficacité peut aussi refléter une catégorisation plus pertinente des patients ou un meilleur choix des marqueurs étudiés pour démontrer l'efficacité.

Le dépistage néonatal de l'ASA n'est pas implanté partout

La décision d'implanter ou non le dépistage de l'ASA ne fait pas l'unanimité dans le monde et à travers le Canada. Dans certaines provinces, il est jumelé avec le dépistage de la citrullinémie, alors que l'Alberta n'offre pas le dépistage de l'ASA. Des publications récentes ont abordé l'importance d'uniformiser les tests de dépistage pour favoriser l'équité, principalement en Europe. Toutefois, ce principe est également applicable aux différentes provinces du Canada [Sikonja *et al.*, 2022]. Un autre groupe de recherche a quant à lui proposé une méthode d'évaluation des maladies potentielles à inclure dans les programmes de dépistage dans le but que tous ces programmes appliquent la même approche dans l'évaluation de maladies à dépister éventuellement [Burlina *et al.*, 2022; Jones *et al.*, 2022]. Les auteurs suggèrent une méthodologie similaire à celle employée dans ce document, soit une évaluation en deux phases, l'évaluation de la pertinence du dépistage pour certaines conditions et, si jugée pertinente, l'évaluation de l'aspect économique.

Aspects économiques

Deux évaluations économiques de l'implantation du dépistage de l'ASA dans des programmes de dépistage existants ont été réalisées [Tiwana *et al.*, 2012; Cipriano *et al.*, 2007]. Ces deux études comportent plusieurs limites, tant en ce qui a trait aux aspects cliniques qu'aux aspects organisationnels. Bien qu'une étude en contexte canadien ait été repérée et que sa qualité méthodologique soit jugée bonne, les intrants économiques reposent sur des coûts de 2004 et pourraient avoir significativement changé, notamment le coût des appareils et celui de leur maintenance [Cipriano *et al.*, 2007]. L'évolution des coûts avec le temps est aussi une limite de l'étude américaine [Tiwana *et al.*, 2012]. Par conséquent, il est difficile de transposer les résultats de ces deux études au contexte québécois. Dans les deux études, il s'agit aussi d'évaluations des aspects économiques en prévision d'un éventuel élargissement de la plateforme de dépistage néonatal alors que, dans la situation évaluée dans le cadre des présents travaux, le dépistage est déjà inclus au Programme québécois de dépistage néonatal sanguin.

Les données publiées ne permettent pas de conclure concernant l'efficacité du dépistage néonatal de l'ASA par rapport au repérage d'après les signes cliniques. Ainsi, même si l'efficacité du traitement pour les personnes symptomatiques semble faire consensus, il demeure beaucoup d'incertitude relativement au traitement des personnes atteintes de cette maladie qui ne présentent pas de symptômes. Les deux études datent de 2007 et 2012. Non seulement les coûts peuvent avoir changé considérablement, mais la prise en charge des patients a aussi évolué, et elle serait maintenant plus efficace. Compte tenu du niveau d'incertitude qui entoure l'efficacité du dépistage néonatal dans le contexte québécois, de même que des incertitudes relevées dans les études sur l'efficacité consultées, l'évaluation du différentiel d'efficacité entre le dépistage néonatal et le repérage selon les signes cliniques est impossible. Ces incertitudes se reflètent dans la variation entre les conclusions des études sur l'efficacité du dépistage présentées dans la section 5 et les avantages du dépistage présentés dans les publications économiques. Elles peuvent être expliquées en partie par les périodes d'observation et l'évolution de la prise en charge, les paramètres évalués et la perspective de l'évaluation économique.

Le manque de données propres au contexte québécois découle principalement du fait que les données clinico-administratives spécifiques aux patients chez qui on a diagnostiqué l'acidurie argininosuccinique, avant et après l'implantation du dépistage, de même que des données sur leur pronostic ne sont pas disponibles. Un registre des maladies rares pourrait éventuellement corriger cette situation. Dans le présent contexte, il a donc été impossible de mener une analyse coût-efficacité. Une analyse d'impact budgétaire du dépistage de l'ASA n'a pas pu non plus être réalisée en raison de plusieurs contraintes, dont des incertitudes entourant la prévalence et la performance du test de dépistage, l'absence de coûts additionnels de la plateforme MS/MS liés au maintien ou au retrait du dépistage de l'ASA, de même que l'impossibilité d'effectuer une comparaison avant et après la mise en place du dépistage. De plus, dans une étude économique approfondie, il faudrait tenir compte des autres maladies du cycle de l'urée qui nécessitent l'orientation du patient vers une confirmation diagnostique à la suite d'un résultat anormal avec les marqueurs employés pour le dépistage néonatal de l'acidurie argininosuccinique. Par exemple, au cours des trois premières années du dépistage de cette maladie par le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin, 13 nouveau-nés ont été orientés vers une confirmation diagnostique de l'ASA, alors que 32 nouveau-nés ont été ainsi orientés en raison de la suspicion d'une autre maladie du cycle de l'urée.

Limites

Le présent avis présente quelques limites dont on devra tenir compte. D'abord, la littérature sur les maladies rares est limitée, et chaque publication traite d'un nombre restreint de patients. Compte tenu du peu de littérature disponible, toutes les études repérées ont donc été analysées, sans évaluation de leur qualité. En ce qui a trait à la sélection des études et à l'extraction des données, elles ont été validées par un deuxième professionnel uniquement pour les sections portant sur la performance et l'efficacité du test de dépistage. Également, des variations génétiques entre les

différentes populations étudiées pourraient constituer une limite importante lorsque les données seront appliquées au Québec. D'ailleurs, les données québécoises reposent sur les communications avec les différents membres du comité consultatif. Il a été impossible d'extraire des données clinico-administratives sur les patients québécois atteints de l'acidurie argininosuccinique en raison de l'absence d'un code spécifique à cette maladie.²⁰

²⁰ Répertoire des diagnostics - CIM-10. Site Web :
https://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/optometristes/facturation/repertoire-diagnostics/Pages/CIM-10_par-code.aspx.

CONSTATS FINAUX

L'intégration de l'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles permet de formuler les constats suivants.

Pronostic sombre chez les enfants non traités

- Les patients atteints de la forme néonatale (plus de la moitié) de l'ASA auraient un pronostic défavorable comparativement aux patients atteints de la forme tardive.
- Tous les patients symptomatiques peuvent développer des complications neurologiques.
- Entre 6 et 15 % des patients atteints de l'ASA décèderaient des suites de la maladie.

Le traitement améliorerait partiellement le pronostic

- Le traitement est constitué d'une diète restreinte en protéines et d'une supplémentation en arginine; certains patients peuvent aussi recevoir des agents épurateurs de l'ammoniaque.
- Le traitement pourrait réduire les crises d'hyperammoniémie et prévenir les troubles cognitifs.
- Le traitement ne préviendrait pas toutes les complications neurologiques.

Un test de dépistage fiable et valide existe, mais il ne serait pas réalisé en temps opportun pour environ la moitié des patients

- La sensibilité et la spécificité du dépistage de l'ASA respectent les normes du cadre de référence du MSSS.
- Le taux de référence est faible et respecte les normes du PQDNSU, alors que le taux de détection varie entre 0 et 1 : 177 000.
- La majorité des nouveau-nés atteints de la forme néonatale présenteraient des symptômes avant l'obtention de leur résultat de dépistage néonatal.

L'efficacité du dépistage néonatal est mitigée

- Les patients soumis au dépistage durant la période néonatale auraient une crise d'hyperammoniémie initiale moins sévère que les patients repérés d'après leurs signes cliniques.
- Le dépistage néonatal semble procurer un avantage quant au risque de développer un trouble neurologique, des troubles du mouvement et de la trichorrhée noueuse.

- Le dépistage néonatal n'aurait pas d'effet sur le nombre annuel de crises d'hyperammoniémie, les risques de convulsions, de complications hépatiques, d'hypokaliémie et de diarrhées sévères.
- Le dépistage néonatal ne semble pas avoir d'effet sur les risques de mortalité, bien qu'une tendance non statistiquement significative semble être observée en faveur du dépistage néonatal.

Le fardeau économique du dépistage néonatal de l'ASA demeure incertain

- Les données disponibles ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité du dépistage néonatal de l'ASA. Les résultats des études disponibles dans la littérature sont difficilement comparables et transposables au contexte québécois.
- L'analyse d'impact budgétaire n'a pas pu être réalisée en raison des incertitudes entourant la prévalence et la performance du test de dépistage ainsi que de l'absence des coûts additionnels sur la plateforme MS/MS liés au maintien ou aux économies associées au retrait du dépistage de l'ASA de même que de l'impossibilité d'effectuer une comparaison avant et après la mise en place du dépistage.

PROCESSUS DÉLIBÉRATIF

La problématique de santé, la performance, l'efficacité et l'innocuité du test de dépistage néonatal sanguin de l'acidurie argininosuccinique ont fait l'objet d'échanges avec les membres du comité consultatif et les membres du Comité délibératif permanent (CDP) - Approches diagnostiques et dépistage. Les perspectives et enjeux soulevés lors de la rencontre avec les membres du comité consultatif ont été partagés avec les membres du CDP. Les constats issus des analyses économiques, soit la revue de la littérature économique et l'analyse d'impact budgétaire, ont aussi été présentés et intégrés à leur délibération.

Position du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage

Lors des discussions concernant la pertinence clinique de maintenir ou non le dépistage de l'acidurie argininosuccinique au Programme québécois de dépistage néonatal sanguin, les membres du CDP – Approches diagnostiques et dépistage ont souligné que les patients atteints de la forme néonatale présentent des symptômes rapidement après leur naissance et que le moment opportun pour obtenir le résultat du dépistage et amorcer la prise en charge pourrait ne pas être respecté pour environ la moitié des patients. Cependant, pour l'autre moitié des patients, ceux atteints de la forme tardive, le résultat du test de dépistage arriverait en temps opportun et pourrait aussi contribuer à éviter l'errance diagnostique. De plus, malgré la faiblesse de l'efficacité du dépistage démontrée dans les études, une tendance vers un avantage clinique s'est dégagée des études. Les membres du CDP ont par ailleurs mentionné d'autres éléments en faveur du dépistage néonatal de l'ASA, dont la possibilité d'un traitement et une amélioration de la prise en charge des patients au cours des dernières années, comme rapporté par les membres du comité consultatif. L'identification fortuite, avec les marqueurs utilisés, de nouveau-nés atteints de maladies du cycle de l'urée pourrait également constituer un avantage intéressant du dépistage néonatal de l'ASA, selon certains membres du comité consultatif et du CDP.

Finalement, les membres du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage ont reconnu que l'évaluation de la pertinence clinique du dépistage néonatal de l'acidurie argininosuccinique était complexe. Le dépistage est déjà implanté au Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et l'évaluation démontre certains avantages pour une portion de la population visée. Bien que limitée par l'absence de données permettant d'évaluer l'efficacité du dépistage ainsi que l'impact budgétaire associé au fait de maintenir ou de retirer cette maladie de la plateforme, il semble se dégager peu d'avantages associés à son retrait. Le coût du test de dépistage par paliers a été discuté, dans le contexte du dépassement d'un palier par l'ajout éventuel d'une maladie supplémentaire. Advenant une telle situation, la pertinence de maintenir le dépistage de l'acidurie argininosuccinique pourrait être réévaluée, avec toutes les autres maladies dépistées, afin de les prioriser et de déterminer si leur inscription au programme demeure pertinente dans le contexte québécois.

Au terme des échanges délibératifs, les membres du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage se sont prononcés à l'unanimité en faveur du maintien du dépistage de l'acidurie argininosuccinique dans le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin.

RECOMMANDATION

L'INESSS recommande le maintien du dépistage de l'acidurie argininosuccinique (ASA) par spectrométrie de masse en tandem à la plateforme sanguine du Programme québécois de dépistage néonatal.

La pertinence de maintenir le dépistage de l'ASA pourrait être réévaluée ultérieurement, comme pour toutes les autres maladies dépistées, afin de les prioriser et de déterminer si ce dépistage demeure pertinent dans le contexte québécois. Advenant une réévaluation, il serait toutefois nécessaire que des données québécoises soient disponibles, tant les données du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin que des données sur l'état de santé et le suivi des personnes atteintes. Un registre des maladies rares, comme mentionné dans la Politique québécoise pour les maladies rares, pourrait permettre de colliger les données nécessaires à une telle réévaluation [MSSS, 2022a].

RÉFÉRENCES

- AETMIS La spectrométrie de masse en tandem et le dépistage néonatal sanguin au Québec. Rapport rédigé par Héra Makni, Carole St-Hilaire, Laura Robb, Kathy Larouche et Ingeborg Blancquaert Québec, Qc : Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé; 2007. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/AETMIS/Rapports/DepistageGenetique/E TMIS2007 Vol.3 No3.pdf>.
- Ah Mew N, Simpson MS, Gropman AL, Lanpher BC, Chapman KA, Summar ML. Urea Cycle Disorders Overview. GeneReviews 2017;
- AHS. Alberta's Newborn Metabolic Screening Program. 2019;
- Al-Jasmi FA, Al-Shamsi A, Hertecant JL, Al-Hamad SM, Souid AK. Inborn Errors of Metabolism in the United Arab Emirates: Disorders Detected by Newborn Screening (2011-2014). JIMD Rep 2016;28:127-35.
- AlTassan R, Bubshait D, Imtiaz F, Rahbeeni Z. A retrospective biochemical, molecular, and neurocognitive review of Saudi patients with argininosuccinic aciduria. Eur J Med Genet 2018;61(6):307-11.
- Alfadhel M, Al Othaim A, Al Saif S, Al Mutairi F, Alsayed M, Rahbeeni Z, et al. Expanded Newborn Screening Program in Saudi Arabia: Incidence of screened disorders. J Paediatr Child Health 2017;53(6):585-91.
- Alratrout R, Alsadah Z, Ansari N. The frequency of inherited metabolic and endocrine disorders in the eastern and north-western Jawf provinces of Saudi Arabia: Four years data from the newborn screening department, ministry of health, Dammam. Current Pediatric Research 2017;21(4):665-73.
- American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert G. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system--executive summary. Pediatrics 2006;117(5 Pt 2):S296-307.
- 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.
- Baruteau J, Diez-Fernandez C, Lerner S, Ranucci G, Gissen P, Dionisi-Vici C, et al. Argininosuccinic aciduria: Recent pathophysiological insights and therapeutic prospects. J Inherit Metab Dis 2019;42(6):1147-61.
- Baruteau J, Jameson E, Morris AA, Chakrapani A, Santra S, Vijay S, et al. Expanding the phenotype in argininosuccinic aciduria: need for new therapies. J Inherit Metab Dis 2017;40(3):357-68.
- Batshaw ML, Tuchman M, Summar M, Seminara J, Members of the Urea Cycle Disorders C. A longitudinal study of urea cycle disorders. Mol Genet Metab 2014;113(1-2):127-30.

- BC Newborn screening program [site Web]. Vancouver, BC : Newborn Screening Laboratory, BC Children's Hospital & BC Women's Hospital. 2019. Disponible à : <http://www.perinatalservicesbc.ca/Documents/Guidelines-Standards/Newborn/NewbornScreeningGuideline.pdf> (consulté le 19 Septembre 2019).
- BC perinatal health program. Citrullinemia/Argininosuccinic Aciduria – Amino Acid Disorders 2009.
- Bijarnia-Mahay S, Haberle J, Jalan AB, Puri RD, Kohli S, Kudalkar K, et al. Urea cycle disorders in India: clinical course, biochemical and genetic investigations, and prenatal testing. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13(1):174.
- Bonita R, Beaglehole T, Kjellström T. *Éléments d'épidémiologie*. 2ième édition éd. Genève, Suisse : Édition de l'OMS; 2010.
- Boy N, Muhlhausen C, Maier EM, Heringer J, Assmann B, Burgard P, et al. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. *J Inherit Metab Dis* 2017;40(1):75-101.
- Burlina A, Jones SA, Chakrapani A, Church HJ, Heales S, Wu THY, et al. A New Approach to Objectively Evaluate Inherited Metabolic Diseases for Inclusion on Newborn Screening Programmes. *International Journal of Neonatal Screening* 2022;8(2) (no pagination)
- Burton H, Sanderson S, Shortland G, Lee P. Needs assessment and review of services for people with inherited metabolic disease in the United Kingdom. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(5):667-76.
- Cadham Provincial Laboratory Newborn Screening in Manitoba, Information for Health Care Providers. Manitoba Public Health; 2011. Disponible à : https://www.gov.mb.ca/health/publichealth/cpl/docs/newborn_screening.pdf.
- Castineras DE, Couce ML, Marin JL, Gonzalez-Lamuno D, Rocha H. [Newborn screening for metabolic disorders in Spain and worldwide]. *An Pediatr (Barc)* 2019;91(2):128 e1- e14.
- Chen BC, Ngu LH, Zabedah MY. Argininosuccinic aciduria: clinical and biochemical phenotype findings in Malaysian children. *Malays J Pathol* 2010;32(2):87-95.
- Chong SC, Law LK, Hui J, Lai CY, Leung TY, Yuen YP. Expanded newborn metabolic screening programme in Hong Kong: a three-year journey. *Hong Kong Med J* 2017;23(5):489-96.
- Cipriano LE, Rupa CA, Zaric GS. The cost-effectiveness of expanding newborn screening for up to 21 inherited metabolic disorders using tandem mass spectrometry: results from a decision-analytic model. *Value Health* 2007;10(2):83-97.
- Comeau AM, Larson C, Eaton RB. Integration of new genetic diseases into statewide newborn screening: New England experience. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004;125C(1):35-41.

- CORD Canadian Organization for Rare Disorders (CORD). Newborn screening in Canada status report. 2015. Disponible à : <http://www.raredisorders.ca/contenu/uploads/Canada-NBS-status-updated-Sept.-3-2015.pdf>.
- 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.
- Crochard-Lacour A et LeLorier J. Introduction à la pharmacoeconomie. Presses de l'Université de Montréal; 2000.
- Disease Information [site Web]. Ottawa, ON : Children's Hospital of Eastern Ontario (CHEO). 2019. Disponible à : <https://www.newbornscreening.on.ca/en/disease> (consulté le 19 Septembre 2019).
- Erez A, Nagamani SC, Lee B. Argininosuccinate lyase deficiency-argininosuccinic aciduria and beyond. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;157c(1):45-53.
- Estrella J, Wilcken B, Carpenter K, Bhattacharya K, Tchan M, Wiley V. Expanded newborn screening in New South Wales: missed cases. *J Inherit Metab Dis* 2014;37(6):881-7.
- EURODIS. The voice of 12,000 patients. Experiences and expectations of rare disease patients on diagnosis and care in Europe. 2009.
- Feuchtbaum L, Carter J, Dowray S, Currier RJ, Lorey F. Birth prevalence of disorders detectable through newborn screening by race/ethnicity. *Genet Med* 2012;14(11):937-45.
- Feuchtbaum L, Lorey F, Faulkner L, Sherwin J, Currier R, Bhandal A, Cunningham G. California's experience implementing a pilot newborn supplemental screening program using tandem mass spectrometry. *Pediatrics* 2006;117(5 Pt 2):S261-9.
- Ficicioglu C, Mandell R, Shih VE. Argininosuccinate lyase deficiency: longterm outcome of 13 patients detected by newborn screening. *Mol Genet Metab* 2009;98(3):273-7.
- Frazier DM, Millington DS, McCandless SE, Koeberl DD, Weavil SD, Chaing SH, Muenzer J. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(1):76-85.
- Haberle 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.
- Haberle 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 Inherit Metab Dis* 2019;42(6):1192-230.
- Hamel C, Michaud A, Thuku M, Skidmore B, Stevens A, Nussbaumer-Streit B, Garritty C. Defining Rapid Reviews: a systematic scoping review and thematic analysis of definitions and defining characteristics of rapid reviews. *J Clin Epidemiol* 2021;129:74-85.

- HAS Évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France (volet 2) - Argumentaire. Haute Autorité de Santé; 2020. janvier 2020. Disponible à : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2866458/fr/evaluation-a-priori-de-l-extension-du-depistage-neonatal-a-une-ou-plusieurs-erreurs-innees-du-metabolisme-par-spectrometrie-de-masse-en-tandem-volet-2#toc_1_1_1.
- Hassan FA, El-Mougy F, Sharaf SA, Mandour I, Morgan MF, Selim LA, et al. Inborn errors of metabolism detectable by tandem mass spectrometry in Egypt: The first newborn screening pilot study. J Med Screen 2016;23(3):124-9.
- HCN Neonatal screening: new recommendations. La Haye : Health Council of the Netherlands; 2015. Disponible à : https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201508e_neonatalscreeningnewrecommendations.pdf.
- HGSA Recommendations for screening for specific disorders. Human Genetics society of Australasia; 2017. Août 2017.
- Hinton CF, Homer CJ, Thompson AA, Williams A, Hassell KL, Feuchtbaum L, et al. A framework for assessing outcomes from newborn screening: on the road to measuring its promise. Mol Genet Metab 2016;118(4):221-9.
- Hu L, Pandey AV, Balmer C, Eggimann S, Rufenacht V, Nuoffer JM, Haberle J. Unstable argininosuccinate lyase in variant forms of the urea cycle disorder argininosuccinic aciduria. J Inherit Metab Dis 2015;38(5):815-27.
- INESSS Dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme : enjeux éthiques, perspective citoyenne et perspective des patients, parents et proches aidants. Québec : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux; 2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_DepistageNeonatal_Ethique.pdf.
- INESSS Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem de la citrullinémie de type I (CIT-I). Québec : Institut national d'excellence en santé et en service sociaux (INESSS); 2019a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_Avis_CIT-I.pdf.
- INESSS Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem de la citrullinémie de type II (CIT-II). Québec : Institut national d'excellence en santé et en service sociaux (INESSS); 2019b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_Avis_CIT-II.pdf.
- INESSS Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem de l'hyperargininémie (ARG1). Québec : Institut national d'excellence en santé et en service sociaux (INESSS); 2019c. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_Avis_ARG1.pdf.

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Glossaire en ETS [site Web]. Québec, Qc : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. 2018. Disponible à : <https://htaglossary.net/Accueil> (consulté le 20 avril 2018).
- Jones SA, Cheillan D, Chakrapani A, Church HJ, Heales S, Wu THY, et al. Application of a Novel Algorithm for Expanding Newborn Screening for Inherited Metabolic Disorders across Europe. *Int J Neonatal Screen* 2022;8(1)
- Kasper DC, Ratschmann R, Metz TF, Mechtler TP, Moslinger 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.
- Kemper AR, Boyle CA, Brosco JP, Grosse SD. Ensuring the Life-Span Benefits of Newborn Screening. *Pediatrics* 2019;
- Keskinen P, Siitonen A, Salo M. Hereditary urea cycle diseases in Finland. *Acta Paediatr* 2008;97(10):1412-9.
- Khan AR, Alothaim A, Alfares A, Jowed A, Enazi SMA, Ghamdi SMA, et al. Cut-off values in newborn screening for inborn errors of metabolism in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med* 2022;42(2):107-18.
- Kolker S, Cazorla AG, 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. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2015a;38(6):1041-57.
- Kolker S, Valayannopoulos V, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, Wijburg FA, Teles EL, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. *J Inherit Metab Dis* 2015b;38(6):1059-74.
- la Marca G, Malvagia S, Casetta B, Pasquini E, Donati MA, Zammarchi E. Progress in expanded newborn screening for metabolic conditions by LC-MS/MS in Tuscany: update on methods to reduce false tests. *J Inherit Metab Dis* 2008;31 Suppl 2:S395-404.
- 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.
- Lin WD, Wu JY, Lai CC, Tsai FJ, Tsai CH, Lin SP, Niu DM. A pilot study of neonatal screening by electrospray ionization tandem mass spectrometry in Taiwan. *Acta Paediatr Taiwan* 2001;42(4):224-30.
- Lindner M, Gramer G, Haegi G, Fang-Hoffmann J, Schwab KO, Tacke U, et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases--report of 10 years from South-West Germany. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:44.
- 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 A, Wibrand F, Skogstrand K, Cohen A, Christensen M, Japelt RB, et al. Danish expanded newborn screening is a successful preventive public health programme. *Dan Med J* 2020;67(1)
- 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.
- Maritime newborn screening program. Académie argininosuccinique - Information pour les fournisseurs de soins de santé. 2018a.
- Maritime Newborn Screening Program Disorders Screened for by the Maritime Newborn Screening Program. Halifax, N-É 2018 :b. Disponible à : http://www.iwk.nshealth.ca/sites/default/files/mnsp/disorder_list_en.pdf.
- Mercimek-Mahmutoglu S, Moeslinger D, Haberle J, Engel K, Herle M, Strobl MW, et al. Long-term outcome of patients with argininosuccinate lyase deficiency diagnosed by newborn screening in Austria. *Mol Genet Metab* 2010;100(1):24-8.
- Millington DS. Newborn Screening for Metabolic Diseases. *American Scientist* 2002;90(1):40-7.
- Mohamed S, Elsheikh W, Al-Aqeel AI, Alhashem AM, Alodaib A, Alahaideb L, et al. Incidence of newborn screening disorders among 56632 infants in Central Saudi Arabia. A 6-year study. *Saudi Med J* 2020;41(7):703-8.
- MSSS Pour une meilleure reconnaissance et prise en charge des personnes atteintes de maladies rares - Politique québécoise pour les maladies rares. Québec : Ministère de la Santé et des Services sociaux; 2022a. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2022/22-916-01W.pdf>.
- MSSS Liste de produits nutritionnels thérapeutiques couverts par le Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires. 2022b.
- MSSS Protocole de prise en charge initiale et de confirmation diagnostique - Académie argininosuccinique (Argininosuccinic Acidemi, ASA). 2018a. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2018/18-918-04W.pdf>.
- MSSS Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire - Cadre de référence. Qc, Québec : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2018b. Août 2018. Disponible à : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000293>.
- Nagamani SC, Campeau PM, Shchelochkov OA, Premkumar MH, Guse K, Brunetti-Pierri N, et al. Nitric-oxide supplementation for treatment of long-term complications in argininosuccinic aciduria. *Am J Hum Genet* 2012a;90(5):836-46.
- Nagamani SC, Lee B, Erez A. Optimizing therapy for argininosuccinic aciduria. *Mol Genet Metab* 2012b;107(1-2):10-4.

- Nagamani SCS, Erez A, Lee B. Argininosuccinate Lyase Deficiency. Dans : Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., réd. GeneReviews((R)). Seattle (WA) : University of Washington, Seattle; 1993.
- Nassogne MC, Heron B, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Urea cycle defects: management and outcome. J Inherit Metab Dis 2005;28(3):407-14.
- Niu DM, Chien YH, Chiang CC, Ho HC, Hwu WL, Kao SM, et al. Nationwide survey of extended newborn screening by tandem mass spectrometry in Taiwan. J Inherit Metab Dis 2010;33(Suppl 2):S295-305.
- NSO Annual Report to the Newborn Screening Ontario Advisory Council – Public Version. Ottawa, Ont 2019 :. Disponible à : https://www.newbornscreening.on.ca/sites/default/files/2019_nso_annual_report_final_public.pdf.
- NSO. Information for parents/guardians: my baby has a positive argininosuccinic acidemia/citrullinemia newborn screening result. 2014.
- OMS Guide succinct des programmes de dépistage. Accroître leur efficacité et optimiser le rapport entre leurs avantages et inconvénients. Copenhague : Organisation mondiale de la Santé; 2020.
- Orphanet Les cahier d'Orphanet - Prévalence des maladies rares: Données bibliographiques. 2021. Janvier 2021. Disponible à : https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_ordre_alphabetique.pdf.
- PAQTMMH Rapport Annuel 2019-20 du PROGRAMME ALIMENTAIRE QUÉBÉCOIS POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES. Montréal : Centre universitaire de santé McGill; 2020. 30 septembre 2020.
- PAQTMMH Rapport Annuel 2018-19 du PROGRAMME ALIMENTAIRE QUÉBÉCOIS POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES. Montréal : Centre universitaire de santé McGill; 2019. 30 septembre 2019.
- PAQTMMH Rapport Annuel 2016-17 du PROGRAMME ALIMENTAIRE QUÉBÉCOIS POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES. Montréal : Centre universitaire de santé McGill; 2017. 30 septembre 2017.
- PAQTMMH Rapport Annuel 2015-16 du PROGRAMME ALIMENTAIRE QUÉBÉCOIS POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES. Centre Universitaire de McGill; 2016. 30 septembre 2016.
- PAQTMMH Rapport Annuel 2014-15 du PROGRAMME ALIMENTAIRE QUÉBÉCOIS POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES. Centre Universitaire de McGill; 2015. 30 septembre 2015.
- PAQTMMH Rapport Annuel 2013-14 du PROGRAMME ALIMENTAIRE QUÉBÉCOIS POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES. Centre universitaire de santé McGill; 2014. 16 septembre 2014.

- PAQTMMH Rapport Annuel 2012-13 du PROGRAMME ALIMENTAIRE QUÉBÉCOIS POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES. Montréal : Centre universitaire de santé McGill; 2013. 18 octobre 2013.
- PAQTMMH Rapport Annuel 2011-12 du PROGRAMME ALIMENTAIRE QUÉBÉCOIS POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES. Montréal : Centre universitaire de santé McGill; 2012. 20 septembre 2012.
- Petticrew M, Sowden A, Lister-Sharp D. False-negative results in screening programs. Medical, psychological, and other implications. *Int J Technol Assess Health Care* 2001;17(2):164-70.
- 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* 2018;
- 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.
- Posset R, Gropman AL, Nagamani SCS, Burrage LC, Bedoyan JK, Wong D, et al. Impact of Diagnosis and Therapy on Cognitive Function in Urea Cycle Disorders. *Ann Neurol* 2019;86(1):116-28.
- Posset R, Kölker S, Gleich F, Okun JG, Gropman AL, Nagamani SCS, et al. Severity-adjusted evaluation of newborn screening on the metabolic disease course in individuals with cytosolic urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2020;131(4):390-7.
- Sahai I, Eaton RB, Hale JE, Mulcahy EA, Comeau AM. Long-term follow-up to ensure quality care of individuals diagnosed with newborn screening conditions: early experience in New England. *Genet Med* 2010;12(12 Suppl):S220-7.
- Sahai I, Zytkowicz T, Rao Kotthuri S, Lakshmi Kotthuri A, Eaton RB, Akella RR. Neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: experience of the pilot study in Andhra Pradesh, India. *Indian J Pediatr* 2011;78(8):953-60.
- Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter J. *Inborn Metabolic Diseases - Diagnosis and treatment*. Berlin-Heidelberg : Springer; 2016.
- Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemöller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. *Pediatrics* 2003;111(6 Pt 1):1399-406.
- Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, Kobayashi H, Purevsuren J, Yang Y, et al. Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: Selective screening vs. expanded newborn screening. *Mol Genet Metab Rep* 2018;16:5-10.

- Sikonja J, Groselj U, Scarpa M, la Marca G, Cheillan D, Kolker S, et al. Towards Achieving Equity and Innovation in Newborn Screening across Europe. *Int J Neonatal Screen* 2022;8(2)
- Simpson A, Beaucage C, Bonnier Viger Y. *Épidémiologie appliquée*, 3e édition - Une initiation à la lecture critique en sciences de la santé. 3ième édition éd. Montréal, QC : Chenelière éducation; 2017.
- Sorensen L, von Döbeln U, Ahlman H, Ohlsson A, Engvall M, Naess K, et al. Expanded screening of one million Swedish babies with R4S and CLIR for post-analytical evaluation of data. *International Journal of Neonatal Screening* 2020;6(2)
- Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919.
- Taylor-Phillips S, Boardman F, Seedat F, Hipwell A, Gale N, Clarke A, et al. The ethical, social and legal issues with expanding the newborn blood spot test. Coventry, Royaume-Uni : The University of Warwick; 2014. Disponible à : http://legacy.screening.nhs.uk/policydb_download.php?doc=470 (consulté le 20 juin 2017).
- Therrell BL, Jr., Lloyd-Puryear MA, Camp KM, Mann MY. Inborn errors of metabolism identified via newborn screening: Ten-year incidence data and costs of nutritional interventions for research agenda planning. *Mol Genet Metab* 2014;113(1-2):14-26.
- Tiwana SK. Cost-effectiveness of expanded newborn screening in Texas-author response to letter to the editor. *Value Health* 2013;16(6):1105.
- Tiwana SK, Rascati KL, Park H. Cost-effectiveness of expanded newborn screening in Texas. *Value Health* 2012;15(5):613-21.
- Toquet S, Spodenkiewicz M, Douillard C, Maillot F, Arnoux JB, Damaj L, et al. Adult-onset diagnosis of urea cycle disorders: Results of a French cohort of 71 patients. *J Inher Metab Dis* 2021;44(5):1199-214.
- Screening for Citrullinaemia and Argininosuccinate lyase deficiency [site Web]. Londres : United Kingdom National Screening Committee. 2014. Disponible à : <https://legacyscreening.phe.org.uk/aminoacidmetabolism>.
- Vilarinho L, Marques JS, Rocha H, Ramos A, Lopes L, Narayan SB, Bennett MJ. Diagnosis of a patient with a kinetic variant of medium and short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency by newborn screening. *Mol Genet Metab* 2012;106(3):277-80.
- 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 Inher Metab Dis* 2010;33 Suppl 3:S133-8.
- Waisbren SE, Cuthbertson D, Burgard P, Holbert A, McCarter R, Cederbaum S, Members of the Urea Cycle Disorders C. Biochemical markers and neuropsychological functioning in distal urea cycle disorders. *J Inher Metab Dis* 2018;41(4):657-67.

- Waisbren SE, Gropman AL, Batshaw ML. Improving long term outcomes in urea cycle disorders-report from the Urea Cycle Disorders Consortium. *J Inher Metab Dis* 2016;39(4):573-84.
- Widhalm K, Koch S, Scheibenreiter S, Knoll E, Colombo JP, Bachmann C, Thalhammer O. Long-term follow-up of 12 patients with the late-onset variant of argininosuccinic acid lyase deficiency: no impairment of intellectual and psychomotor development during therapy. *Pediatrics* 1992;89(6 Pt 2):1182-4.
- Wilcken B, Haas M, Joy P, Wiley V, Bowling F, Carpenter K, et al. Expanded newborn screening: outcome in screened and unscreened patients at age 6 years. *Pediatrics* 2009;124(2):e241-8.
- Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* 2003;348(23):2304-12.
- Wiwattanadittakul N, Prust M, Gaillard WD, Massaro A, Vezina G, Tsuchida TN, Gropman AL. The utility of EEG monitoring in neonates with hyperammonemia due to inborn errors of metabolism. *Mol Genet Metab* 2018;125(3):235-40.
- Yang Y, Wang L, Wang B, Liu S, Yu B, Wang T. Application of Next-Generation Sequencing Following Tandem Mass Spectrometry to Expand Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism: A Multicenter Study. *Front Genet* 2019;10:86.
- Yoon HR, Lee KR, Kang S, Lee DH, Yoo HW, Min WK, et al. Screening of newborns and high-risk group of children for inborn metabolic disorders using tandem mass spectrometry in South Korea: a three-year report. *Clin Chim Acta* 2005;354(1-2):167-80.
- Yoon HR, Lee KR, Kim H, Kang S, Ha Y, Lee DH. Tandem mass spectrometric analysis for disorders in amino, organic and fatty acid metabolism: two year experience in South Korea. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003;34 Suppl 3:115-20.
- Yunus ZM, Rahman SA, Choy YS, Keng WT, Ngu LH. Pilot study of newborn screening of inborn error of metabolism using tandem mass spectrometry in Malaysia: outcome and challenges. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29(9):1031-9.
- Zheng Z, Lin Y, Lin W, Zhu L, Jiang M, Wang W, Fu Q. Clinical and genetic analysis of five Chinese patients with urea cycle disorders. *Mol Genet Genomic Med* 2020;8(7):e1301.

ANNEXE A

Méthodologie

Question décisionnelle

Est-ce que le ministère de la Santé et des Services sociaux devrait maintenir ou retirer le dépistage néonatal sanguin de l'acidurie argininosuccinique (ASA) du Programme québécois de dépistage néonatal?

Questions d'évaluation

Question d'évaluation principale

Est-ce que le dépistage néonatal sanguin de l'acidurie argininosuccinique (ASA) est pertinent?

Questions d'évaluation spécifiques

- 1) Quelle est la problématique de santé entourant l'ASA?
- 2) Est-ce que le dépistage néonatal de l'ASA est performant, efficace et sécuritaire?
- 3) Quels sont les enjeux éthiques liés au dépistage de l'ASA?
- 4) Quel est l'impact sur le système de santé du maintien ou du retrait de l'ASA du Programme québécois de dépistage néonatal?

Type de revue de la littérature

Une revue rapide²¹ de la littérature scientifique et de la littérature grise a été réalisée pour répondre aux questions d'évaluation. Pour la question 2 (performance, efficacité et innocuité), le processus de sélection des études est rapporté à l'aide de l'outil PRISMA ([annexe C](#)) et les raisons de l'exclusion des études non retenues sont documentées ([annexe D](#)).

Stratégie de repérage de l'information scientifique

La stratégie de recherche de l'information scientifique ([annexe B](#)) a été élaborée en collaboration avec un conseiller en information scientifique (bibliothécaire).

Une recherche exhaustive de littérature scientifique a été effectuée dans les bases de données PubMed, Embase et EBM Reviews (avril 2010 à avril 2020; français ou anglais) pour repérer les publications concernant la performance, l'efficacité, l'innocuité du dépistage ainsi que les enjeux organisationnels et économiques liés à une des EIM ciblées. Les bibliographies des publications retenues ont été consultées pour trouver

²¹ Une revue rapide se définit comme étant une synthèse de littérature rigoureuse et transparente dans laquelle on accélère le processus de réalisation d'une revue systématique traditionnelle en rationalisant ou en omettant diverses étapes afin de produire des données probantes pour des prises de décision dans un contexte d'urgence sanitaire et émergente, ou des questions d'évaluation jugées hautement prioritaires [Hamel *et al.*, 2021]. L'INESSS établit présentement des lignes directrices pour la rédaction de revues rapides.

d'autres publications pertinentes, y compris la problématique de santé. Une recherche manuelle complémentaire a été effectuée dans la base de données PubMed pour repérer les publications concernant la problématique de santé, les enjeux éthiques et organisationnels de l'EIM évaluée.

Des mises à jour des stratégies de recherche ont été effectuées en novembre 2021 et avril 2022, et une veille scientifique systématique concernant les publications pertinentes a été effectuée jusqu'à la fin du projet pour chaque EIM.

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

Critères et processus de sélection des études

Problématique de santé (question 1)

Pour décrire la problématique de santé, les aspects suivants ont été abordés : l'étiologie, l'épidémiologie, la présentation clinique de la maladie et le moment opportun du dépistage. Une revue sommaire de la littérature a été effectuée par une professionnelle scientifique. Les publications priorisées ont été les revues systématiques, les rapports d'ETMIS, les ouvrages de référence sur les maladies métaboliques, les données québécoises et les lignes directrices ou protocoles concernant la prise en charge et le traitement des patients atteints de l'ASA.

Performance, efficacité et innocuité (question 2)

Une recherche exhaustive de la littérature scientifique et grise a été effectuée pour répondre à la question 2. Dans la mesure où les EIM sont des maladies rares pour lesquelles les données de la littérature sont conséquemment basées sur un nombre limité de sujets, aucun type de publication n'a été exclu. Les guides de pratique, les lignes directrices et les algorithmes servant à harmoniser le dépistage ainsi que la prise en charge et le suivi des patients atteints de l'une des EIM ciblées ont également été recensés. Le processus de sélection est présenté à l'[annexe C](#). La sélection des publications a été effectuée par un professionnel scientifique selon des critères de sélection préétablis ([tableau A-1](#)). Les raisons de l'exclusion des études initialement sélectionnées par la lecture des titres et résumés ont été validées par un second professionnel scientifique ([annexe D](#)).

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

Éléments PICOTS	Critères d'inclusion
Population	Nouveau-nés âgés de < 28 jours lors du prélèvement sanguin pour le test de dépistage.
Intervention	Test de dépistage à partir d'un échantillon de sang séché pour l'une des cinq EIM (GA1, ASA, VLCADD, LCHADD, TFPD), ou Programme de dépistage néonatal ciblant l'une des cinq EIM considérées.
Comparateur	Démarches diagnostiques pour l'EIM considérée, ou absence d'un programme de dépistage néonatal pour l'EIM considérée.
Résultats d'intérêt (Outcomes)	Performance du test : validité (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive), taux de référence et taux de détection. Efficacité du dépistage : morbidité, mortalité, qualité de vie. Effets indésirables : santé psychologique et physique, surdiagnostic et surtraitement (formes légères ou bénignes), dépistage de maladies non ciblées.
Contexte (Setting)	Projets de recherche, projets pilotes ou programmes de dépistage néonatal pour l'une des cinq EIM considérées.
Types de publication	Tous
Période de recherche	De la création de la base de données à mai 2022
Langue	Français ou anglais

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

Les enjeux éthiques liés au dépistage néonatal ont fait l'objet d'une publication de l'unité de dépistage de l'INESSS en 2020²². Cette revue de la littérature n'a pas été reprise, mais plutôt bonifiée pour recenser les enjeux éthiques et socioculturels qui s'appliquent plus spécifiquement à l'EIM à l'étude. Cependant, une revue sommaire de la littérature a été effectuée par une professionnelle scientifique pour recenser les enjeux organisationnels et économiques. Les types de publications retenues ont été les rapports d'ETMIS, les revues systématiques et les études primaires traitant notamment des coûts du dépistage néonatal, de l'impact budgétaire, de l'efficacité du dépistage, de l'impact des faux positifs et de l'utilisation des ressources pour une ou plusieurs des EIM considérées.

²² https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_DepistageNeonatal_Ethique.pdf.

Gestion des références

La gestion des publications a été effectuée à l'aide du logiciel EndNote.

Les professionnels du service d'information scientifique ont fourni à l'équipe de projet un fichier EndNote contenant les résultats du repérage de l'information, auquel l'équipe de projet a ajouté toute publication repérée manuellement. Ce fichier a été utilisé pour la sélection initiale des études et pour consigner les décisions relatives à l'exclusion sur la base des titres et résumés.

Processus d'extraction et d'analyse des données

L'extraction des données sur la performance, l'efficacité et l'innocuité a d'abord été effectuée par une professionnelle scientifique. Des tableaux d'extraction, préalablement testés sur quelques études, ont été utilisés afin d'extraire les données et, au besoin, de calculer certains indicateurs de performance du test de dépistage. L'extraction des données a été validée par un deuxième professionnel scientifique.

L'extraction des données sur la problématique de santé, les enjeux éthiques et organisationnels a été effectuée par une professionnelle scientifique. Ces données ont été décrites de façon narrative ou ont été présentées dans des tableaux.

Pour l'évaluation de la performance, lorsque nécessaire, les paramètres de sensibilité, spécificité, taux de détection, taux de référence et valeur prédictive positive ont été calculés par un professionnel scientifique à partir des données provenant des études primaires, et les calculs ont été validés par un second professionnel. Ces valeurs calculées sont présentées en italique dans les tableaux. Les sujets dont la démarche diagnostique n'a pas été complétée ont été exclus du nombre de participants au dépistage dans nos calculs²³. À défaut de précisions, le calcul est basé sur l'hypothèse que le processus diagnostique a été complété pour l'ensemble des cas référés pour une démarche diagnostique. Les intervalles de confiance à 95 % (IC95 %) ont été calculés selon la méthode de Wilson. Pour les faux négatifs, la valeur 0 a été employée si les auteurs mentionnaient n'avoir eu connaissance d'aucun cas, alors que l'information a été jugée non disponible si les auteurs ne faisaient pas mention de résultats faux négatifs dans l'article. L'équipe du projet a choisi de considérer les résultats anormaux liés à des maladies non ciblées par le dépistage comme des résultats faux positifs. Une telle situation est décrite dans le présent document comme la détection de « maladies secondaires ».

²³ Sauf pour ce qui est du taux de référence qui tient compte de tous les patients soumis au dépistage.

Appréciation des limites des publications sélectionnées

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

Stratégie de collecte de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels

Collecte de données québécoise

Afin d'explorer le nombre des patients québécois atteints des EIM ciblées, des données du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire (PQDNSU) ont été partagées avec l'équipe de projet, de même que les rapports annuels du Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH).

Consultation des parties prenantes

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

Une consultation de parents, patients et proches aidants touchés par des maladies rares ciblées par le dépistage néonatal a été menée par les professionnels de l'unité de dépistage des maladies chroniques en 2019²⁴. Puisque les enjeux relatifs au dépistage néonatal sont similaires pour l'ensemble des maladies ciblées, ces travaux de consultation n'ont pas été dupliqués pour le présent projet.

²⁴ https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_DepistageNeonatal_Ethique.pdf.

Analyse économique

Une revue de la littérature a été réalisée afin d'examiner la méthodologie et les résultats des analyses économiques portant sur l'ASA. L'évaluation de la qualité méthodologique a été faite à l'aide de la grille CASP (*Critical Appraisal Skills Program-Economic Evaluation Checklist*) et elle est présentée au [tableau F-1](#) de l'annexe F. Une discussion sur la faisabilité de l'analyse d'impact budgétaire concernant le maintien ou le retrait de l'ASA au PQDNSU a également été réalisée.

Validation scientifique

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

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

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

Processus de délibération et formulation de la recommandation

La délibération relative à l'implantation du dépistage néonatal de l'ASA s'est déroulée en deux phases. Lors d'une première rencontre, les membres du comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage ont pu apprécier l'ensemble de la preuve scientifique disponible en vue de statuer sur la pertinence d'approfondir les enjeux d'implantation, de produire un modèle économique pour l'analyse de l'efficience et de procéder à une analyse d'impact budgétaire. L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été intégré à l'aide d'une grille délibérative multidimensionnelle développée à partir de l'*Énoncé de principes et fondements éthiques du cadre d'appréciation de la valeur des interventions en santé et services sociaux*²⁵. Les cinq dimensions de l'évaluation sur lesquelles repose l'intégration de la preuve scientifique sont les dimensions clinique, organisationnelle, populationnelle, socioculturelle et économique.

²⁵ https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuAdmin/INESSS-Enonce-de-principes-2021_VF.pdf.

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

Le CDP a eu l'occasion de tenir compte de l'ensemble des enjeux éthiques, organisationnels et économiques qui ont émergé lors des revues de la littérature ciblées et des consultations, et de rediscuter des recommandations relatives à la pertinence du dépistage néonatal des cinq EIM lors d'une rencontre supplémentaire.

Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs

La prévention, la déclaration et la gestion des conflits d'intérêts et de rôles font appel à différentes modalités, en accord avec les codes d'éthique applicables à l'INESSS, pour assurer l'intégrité des travaux d'évaluation menés et des recommandations formulées, et ainsi préserver la confiance du public envers l'INESSS, ses membres et ses collaborateurs.

- Une première modalité de gestion mise en œuvre est l'équilibrage des diverses perspectives représentées au sein des comités et groupes de travail formés afin que l'ensemble des positions soient prises en considération. Ainsi, les membres représentent les diverses parties prenantes relativement au thème du dossier, y compris une diversité de professionnels de la santé, d'expertises médicales et de champs d'activité pertinents au présent travail.
- Toute personne appelée à collaborer à ce dossier a dû déclarer les intérêts personnels qui pouvaient la placer dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts, qu'ils soient commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres. Elle a dû également déclarer les différentes activités professionnelles ou les rôles qui pouvaient la placer dans une situation propice au développement de conflits de rôles. Une telle déclaration a été faite sur la base du formulaire standardisé applicable à l'INESSS.
- Les formulaires de déclaration remplis par les collaborateurs au dossier ont fait l'objet d'une évaluation par la direction de l'INESSS concernée. Cette évaluation permet de déterminer les modalités de gestion qui seront appliquées, variables selon les situations déclarées.
- Les collaborateurs pour lesquels il a été jugé que le niveau de risque éthique est trop élevé ne seront pas invités à participer aux travaux à titre de membre du CDP, puisque ce comité est responsable de délibérer au sujet des recommandations. Ils pourraient toutefois être invités à participer aux travaux à titre de membre du comité consultatif.

- L'intégration des différentes sources de connaissances, y compris celles issues de la documentation scientifique, fondent les bases des délibérations des groupes de travail.
- Les délibérations des groupes de travail en vue de formuler des recommandations sont structurées à l'aide de processus et de critères clairs, bien définis et transparents, qui permettent d'objectiver les positions prises par leurs membres.
- Par souci de transparence, les intérêts et les situations de conflit d'intérêts pour lesquels il a été jugé qu'ils ne constituaient pas un empêchement de participer aux travaux ont été systématiquement divulgués à tous les membres et ont permis à chacun de moduler les propos des intervenants en fonction de ces situations.
- L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles ont été divulgués publiquement dans les pages liminaires du rapport, par souci de transparence pour les lecteurs et les utilisateurs de la production.

ANNEXE B

Stratégie de repérage de la littérature scientifique et de la littérature grise

PubMed (NLM) Date du repérage : 20 avril 2020 Limites : 2010-; anglais, français Dernière mise à jour : 25 avril 2022	
#1	Infant, Newborn[mh]
#2	full term infant[tiab] OR neo nat*[tiab] OR neonat*[tiab] OR new born*[tiab] OR newly born*[tiab] OR newborn*[tiab]
#3	full term infant[ot] OR neo nat*[ot] OR neonat*[ot] OR new born*[ot] OR newly born*[ot] OR newborn*[ot]
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	Genetic Testing[mh:noexp] OR Mass Screening[mh:noexp] OR Multiphasic Screening[mh] OR Tandem Mass Spectrometry[mh]
#6	genetic predisposition test*[tiab] OR mass spectrometry mass spectrometry[tiab] OR predictive genetic test*[tiab] OR (tandem[tiab] AND mass[tiab] AND (spectra*[tiab] OR spectrom*[tiab] OR spectru*[tiab])) OR ms ms[tiab] OR msms[tiab] OR ms2[tiab] OR tms[tiab]
#7	genetic predisposition test*[ot] OR mass spectrometry mass spectrometry[ot] OR predictive genetic test*[ot] OR (tandem[ot] AND mass[ot] AND (spectra*[ot] OR spectro*[ot] OR spectru*[ot])) OR ms ms[ot] OR msms[ot] OR ms2 [ot] OR tms[tiab]
#8	second-tier analysis[tiab] OR second-tier approach[tiab] OR second-tier assay*[tiab] OR second-tier diagnostic[tiab] OR second-tier method[tiab] OR second-tier test*[tiab]
#9	second-tier analysis[ot] OR second-tier approach[ot] OR second-tier assay*[ot] OR second-tier diagnostic[ot] OR second-tier method[ot] OR second-tier test*[ot]
#10	screen*[tiab] OR screen*[ot]
#11	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
#12	#4 AND #11
#13	Neonatal Screening[mh]
#14	#12 OR #13
#15	((inborn[tiab] OR inherit*[tiab]) AND (error*[tiab] OR ((metabol*[tiab] OR genet*[tiab] OR amino acid*[tiab] OR fatty acid[tiab] OR urea cycle*[tiab] OR organic acid*[tiab]) AND (disord*[tiab] OR diseas*[tiab] OR defect*[tiab]))) OR IEM[tiab]
#16	((inborn[ot] OR inherit*[ot]) AND (error*[ot] OR ((metabol*[ot] OR genet*[ot] OR amino acid*[ot] OR fatty acid[ot] OR urea cycle*[ot] OR organic acid*[ot]) AND (disord*[ot] OR diseas*[ot] OR defect*[ot]))) OR IEM[ot]
#17	#15 OR #16
#18	((very long chain[tiab] AND (Acyl-CoA Dehydrogenase, Long-Chain/deficiency[mh] OR (dehydrogena*[tiab] AND deficien*[tw]))) OR VLCAD deficiency[nm]
#19	decanoyl CoA dehydrogenase[tiab] OR pearson marrow pancreas syndrome[tiab] OR pearson syndrome[tiab] OR "pearson's marrow pancreas syndrome"[tiab]
#20	(acadvl[tiab] OR vlcd[tiab]) AND deficien*[tw]
#21	very long chain[ot] AND (dehydrogena*[ot] OR (acadvl[ot] OR vlcd[ot])) AND deficien*[ot]
#22	decanoyl CoA dehydrogenase[tiab] OR pearson marrow pancreas syndrome[ot] OR pearson syndrome[ot] OR "pearson's marrow pancreas syndrome"[ot]
#23	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22
#24	Long-Chain 3-Hydroxyacyl CoA Dehydrogenase[mh]
#25	((hydroxydicarboxylic[tiab] OR (hydroxy[tiab] AND dicarboxylic[tiab])) AND aciduri*[tiab]

#26	long chain[tiab] AND ((hydroxyacyl*[tiab] OR hydroxy acyl*[tiab]) AND dehydrogena*[tiab]) AND deficien*[tw]
#27	((hadh[tiab] OR lchad[tiab] OR l-chad[tiab]) OR (trifunctional[tiab] AND protein[tiab])) AND deficien*[tw]
#28	(hydroxydicarboxylic[ot] OR (hydroxy[ot] AND dicarboxylic[ot])) AND aciduri*[ot]
#29	long chain[ot] AND ((hydroxyacyl*[ot] OR hydroxy acyl*[ot]) AND dehydrogena*[ot]) AND deficien*[ot]
#30	((hadh[ot] OR lchad[ot] OR l-chad[ot]) OR (trifunctional[ot] AND protein[ot])) AND deficien*[ot]
#31	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30
#32	Glutaryl-Coa Dehydrogenase[mh]
#33	glutaricacidaemi*[tiab] OR glutaricacide*[tiab] OR glutaricaciduri*[tiab] OR (glutaric[tiab] AND (acidaemi*[tiab] OR acide*[tiab] OR aciduri*[tiab]))
#34	multiple[tiab] AND ((Acyl-Coa Dehydrogenases/deficiency[mh:noexp] OR Acyl-Coa Dehydrogenase/deficiency[mh:noexp] OR (Acyl-Coa Dehydrogenase[mh] AND Fatty Acid Desaturases/deficiency[mh:noexp]) OR ((acyl co a[tiab] OR acylco*[tiab] OR acyl coa[tiab] OR acyl coenzyme[tiab]) AND dehydrogena*[tw] AND deficien*[tiab]))
#35	((glutaryl*[tw] AND dehydrogena*[tw]) OR gcdh[tiab] OR mad[tiab]) AND deficien*[tiab]
#36	(ga1[tiab] OR gai[tiab] OR ga 1[tiab] OR ga i[tiab]) AND glutaryl*[tw] AND dehydrogena*[tw]
#37	glutaricacidaemi*[ot] OR glutaricacide*[ot] OR glutaricaciduri*[ot] OR (glutaric[ot] AND (acidaemi*[ot] OR acide*[ot] OR aciduri*[ot]))
#38	multiple[ot] AND (acyl co a[ot] OR acylco*[ot] OR acyl coa[ot] OR acyl coenzyme[ot]) AND dehydrogena*[ot] AND deficien*[ot]
#39	((glutaryl*[ot] AND dehydrogena*[ot]) OR gcdh[ot] OR mad[ot]) AND deficien*[ot]
#40	(ga1[ot] OR gai[ot] OR ga 1[ot] OR ga i[ot]) AND glutaryl*[ot] AND dehydrogena*[ot]
#41	#32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40
#42	Argininosuccinic Aciduria[mh]
#43	argininosuccinicaciduri*[tiab] OR asa deficien*[tiab] OR asl deficien*[tiab] OR asauria[tiab] OR mckusick 20790[tiab]
#44	(asa[tiab] OR asal[tiab] OR argininosuccinase*[tiab] OR arginosuccinase*[tiab]) AND deficien*[tiab]
#45	(argininosuccin*[tiab] OR arginosuccin*[tiab] OR ((arginine[tiab] OR arginino[tiab] OR argino[tiab]) AND succin*[tiab])) AND (aciduri*[tiab] OR acidaemi*[tiab] OR acide*[tiab] OR (lyase*[tiab] AND deficien*[tiab]))
#46	argininosuccinicaciduri*[ot] OR asa deficien*[ot] OR asl deficien*[ot] OR asauria[ot] OR mckusick 20790[ot]
#47	(asa[ot] OR asal[ot] OR argininosuccinase*[ot] OR arginosuccinase*[ot]) AND deficien*[ot]
#48	(argininosuccin*[ot] OR arginosuccin*[ot] OR ((arginine[ot] OR arginino[ot] OR argino[ot]) AND succin*[ot])) AND (aciduri*[ot] OR acidaemi*[ot] OR acide*[ot] OR (lyase*[ot] AND deficien*[ot]))
#49	#42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48
#50	Trifunctional Protein Deficiency With Myopathy And Neuropathy[mh] OR Mitochondrial Trifunctional Protein/deficiency[mh:noexp]
#51	((mitochondrial[tiab] OR trifunctional protein[tiab]) AND deficienc*[tiab]) OR MTP deficienc*[tiab] OR TFP deficienc*[tiab]
#52	((mitochondrial[ot] OR trifunctional protein[ot]) AND deficienc*[ot]) OR MTP deficienc*[ot] OR TFP deficienc*[ot]
#53	#50 OR #51 OR #52
#54	#14 AND (#17 OR #23 OR #31 OR #41 OR #49 OR #53)
#55	Algorithms[mh] OR Clinical Conference[pt] OR Clinical Protocols[mh] OR Consensus[mh] OR Consensus Development Conference, NIH[pt] OR Consensus Development Conference[pt] OR Consensus Development Conferences, NIH as topic[mh] OR Consensus Development Conferences as Topic[mh] OR Critical Pathways[mh] OR Guideline[pt] OR Guidelines as Topic[mh:noexp] OR Health Planning Guidelines[mh] OR Practice Guideline[pt] OR Practice Guidelines as Topic[mh]
#56	algorithm*[tiab] OR best evidence[tiab] OR best practice*[tiab] OR (best[ti] AND practice*[ti]) OR clinical path[tiab] OR clinical paths[tiab] OR clinical pathway*[tiab] OR clinical protocol[tiab] OR committee opinion*[tiab] OR consensus[tiab] OR critical pathway*[tiab] OR CPG[tiab] OR CPGs[tiab] OR evidence base*[tiab] OR evidence report*[tiab] OR evidence syntheses*[tiab] OR guidance*[tiab] OR guide line*[tiab] OR gold standard*[tiab] OR guideline*[tiab] OR policy statement*[tiab] OR position statement*[tiab] OR

	practical guide*[tiab] OR practice based evidence[tiab] OR practice parameter*[tiab] OR practice pathway*[tiab] OR practice protocol*[tiab] OR practice standard*[tiab] OR recommendation*[tiab] OR research evidence*[tiab] OR standard*[ti] OR standard care*[tiab] OR standard practice*[tiab] OR standard of care[tiab] OR standard of practice*[tiab] OR standards of care[tiab]
#57	#55 OR #56
#58	Meta-Analysis[mh] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analysis as Topic[mh] OR Systematic Review[pt] OR Technology Assessment, Biomedical[mh]
#59	HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR integrative overview*[tiab] OR integrative literature review*[tiab] OR integrative review*[tiab] OR met analy*[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR meta regression*[tiab] OR meta review*[tiab] OR meta synthesis[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR metaregression*[tiab] OR metareview*[tiab] OR metasynthesis[tiab] OR methodological overview*[tiab] OR methodologic overview*[tiab] OR methodological review*[tiab] OR methodologic review*[tiab] OR overview of review*[tiab] OR overviews of review*[tiab] OR quantitative review*[tiab] OR quantitative overview*[tiab] OR quantitative syntheses*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab] OR search*[tiab] OR research*[tiab])) OR technology appraisal*[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology overview*[tiab] OR technology reassessment*[tiab] OR umbrella review*[tiab]
#60	review[tw] AND (medline[tiab] OR pubmed[tiab]) AND (cinahl[tiab] OR cochrane[tiab] OR embase[tiab] OR psycinfo[tiab])
#61	#58 OR #59 OR #60
#62	Double-Blind Method[mh] OR Placebos[mh] OR Random Allocation[mh] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Randomized Controlled Trials as Topic[mh] OR Single-Blind Method[mh]
#63	comparison group*[tiab] OR comparison studies[tiab] OR comparison study[tiab] OR control group*[tiab] OR placebo*[tiab] OR random*[tiab] OR rct[tiab] OR rcts[tiab] OR rct's[tiab] OR sham[tiab] OR ((singl*[tiab] OR doubl*[tiab] OR trebl*[tiab] OR tripl*[tiab]) AND (mask*[tiab] OR blind*[tiab] OR dumm*[tiab]))
#64	#62 OR #63
#65	Observational Study[pt]
#66	non experimental stud*[tiab] OR nonexperimental stud*[tiab] OR observation stud*[tiab] OR observational stud*[tiab]
#67	#65 OR #66
#68	#57 OR #61 OR #64 OR #67
#69	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR case report*[ti] OR comment*[ti] OR reply[ti] OR replies[ti] OR editorial*[ti] OR letter*[ti]
#70	#68 NOT #69
#71	#54 AND #70

Embase (Ovid)

Date du repérage : 20 avril 2020

Limites : 2010-; anglais, français; Embase

Dernière mise à jour : 25 avril 2022

1	Newborn/
2	(full term infant OR neo nat* OR neonat* OR new born* OR newly born* OR newborn*).ti,ab,kw.
3	OR/1-2
4	Genetic Screening/ OR Mass Screening/ OR Multiphasic Screening/ OR Tandem Mass Spectrometry/
5	(genetic predisposition test* OR mass spectrometry mass spectrometry OR predictive genetic test* OR (tandem AND mass AND (spectra* OR spectrom* OR spectru*)) OR ms ms OR msms OR ms2 OR tms).ti,ab,kw.
6	(second-tier analysis OR second-tier approach OR second-tier assay* OR second-tier diagnostic OR second-tier method OR second-tier test*).ti,ab,kw.
7	screen*.ti,ab,kw.
8	OR/4-7
9	3 AND 8
10	Newborn Screening/
11	OR/9-10

12	((inborn OR inherit*) AND (error* OR ((metabol* OR genet* OR amino acid* OR fatty acid OR urea cycle* OR organic acid*) AND (disord* OR diseas* OR defect*))) OR IEM).ti,ab,kw.
13	(very long chain.ti,ab,kw. AND (Long-Chain Acyl Coenzyme A Dehydrogenase/ OR dehydrogena*.ti,ab,kw.) AND deficien*.ti,ab,kw.) OR VLCAD deficiency.ti,ab,kw.
14	(decanoyl CoA dehydrogenase OR pearson marrow pancreas syndrome OR pearson syndrome OR "pearson's marrow pancreas syndrome").ti,ab,kw.
15	(acadvl OR vlcad).ti,ab,kw. AND deficien*.tw.
16	OR/13-15
17	Long Chain 3 Hydroxyacyl Coenzyme A Dehydrogenase/
18	((hydroxydicarboxylic OR (hydroxy AND dicarboxylic)) AND aciduri*).ti,ab,kw.
19	(long chain AND (hydroxyacyl* OR hydroxy acyl*) AND dehydrogena* AND deficien*).ti,ab,kw.
20	((((hadh OR lchad OR lchad) OR (trifunctional AND protein)) AND deficien*).ti,ab,kw.
21	OR/17-20
22	Glutaryl Coenzyme A Dehydrogenase/
23	(glutaricacidaemi* OR glutaricacidemi* OR glutaricaciduri* OR (glutaric AND (acidaemi* OR acidemi* OR aciduri*))).ti,ab,kw.
24	(multiple AND deficien*).ti,ab,kw. AND Acyl Coenzyme A Dehydrogenase/
25	(multiple AND ((acyl co a OR acylco* OR acyl coa OR acyl coenzyme) AND dehydrogena* AND deficien*).ti,ab,kw.
26	((((glutaryl* AND dehydrogena*) OR gcdh OR mad) AND deficien*).ti,ab,kw.
27	((ga1 OR gai OR ga 1 OR ga i) AND glutaryl* AND dehydrogena*).ti,ab,kw.
28	OR/22-27
29	Argininosuccinic Aciduria/
30	(argininosuccinicaciduri* OR asa deficien* OR asl deficien* OR asauria OR mckusick 20790).ti,ab,kw.
31	((asa OR asal OR argininosuccinase* OR arginosuccinase*) AND deficien*).ti,ab,kw.
32	((argininosuccin* OR arginosuccin* OR ((arginine OR arginino OR argino) AND succin*)) AND (aciduri* OR acidaemi* OR acidemi* OR (lyase* AND deficien*))).ti,ab,kw.
33	OR/29-32
34	Mitochondrial Trifunctional Protein/ AND deficien*.ti,ab,kw.
35	((((mitochondrial OR trifunctional protein) AND deficienc*) OR MTP deficienc* OR TFP deficienc*).ti,ab,kw.
36	OR/34-35
37	11 AND (12 OR 16 OR 21 OR 28 OR 33 OR 36)
38	Algorithm/ OR Clinical Pathway/ OR Clinical Protocol/ OR Consensus/ OR Consensus Development/ OR Health Care Planning/ OR exp Practice Guideline/
39	(algorithm* OR best evidence OR (best ADJ3 practice*) OR clinical path OR clinical paths OR (clinical ADJ3 pathway*) OR clinical protocol* OR committee opinion* OR CPG OR CPGs OR consensus OR (critical ADJ3 pathway*) OR gold standard* OR guidance* OR guideline* OR guide line* OR policy statement* OR position statement* OR practical guide* OR practice parameter* OR practice pathway* OR practice protocol* OR practice standard* OR recommendation* OR standard care* OR standard of care OR standards of care).ti,ab. OR standard*.ti.
40	OR/38-39
41	Biomedical Technology Assessment/ OR Meta Analysis/ OR "Meta Analysis (topic)"/ OR Systematic Review/ OR "Systematic Review (topic)"/
42	(HTA OR HTAs OR evidence base* OR evidence report* OR evidence synthesis OR evidence syntheses OR meta-analy* OR metaanaly* OR met analy* OR metanaly* OR meta regression* OR metaregression* OR meta review* OR metareview* OR meta synthesis OR metasynthesis OR overview of review* OR (systematic* ADJ3 (review* OR overview* OR search* OR research*)) OR research evidence* OR technology appraisal* OR technology assessment* OR technology overview* OR technology reassessment* OR umbrella review*).ti,ab.
43	review.tw AND (medline OR pubmed) AND (cinahl OR cochrane OR embase OR psycinfo).ti,ab.
44	OR/41-43

45	Double-Blind Procedure/ OR Placebo/ OR Randomization/ OR randomized controlled trial/ OR "randomized controlled trial (topic)"/ OR Single-Blind Procedure/
46	(comparison group* OR comparison studies OR comparison study OR control group* OR placebo* OR random* OR rct OR rcts OR "rct's" OR sham OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) ADJ3 (mask* OR blind* OR dumm*))) .ti,ab.
47	OR/45-46
48	Observational Study/
49	(non experimental stud* OR nonexperimental stud* OR observation stud* OR observational stud*) .ti,ab.
50	OR/48-49
51	40 OR 44 OR 47 OR 50
52	Case Report/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter*) .ti.
53	51 NOT 52
54	37 AND 53

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

Date du repérage : 20 avril 2020

Limites : 2010-; anglais, français

Dernière mise à jour : 25 avril 2022

1	(full term infant OR neo nat* OR neonat* OR new born* OR newly born* OR newborn*) .mp.
2	(genetic predisposition test* OR mass spectrometry mass spectrometry OR predictive genetic test* OR (tandem AND mass AND (spectra* OR spectrom* OR spectru*)) OR ms ms OR msms OR ms2 OR tms) .mp.
3	(second-tier analysis OR second-tier approach OR second-tier assay* OR second-tier diagnostic OR second-tier method OR second-tier test*) .mp.
4	screen* .mp.
5	OR/2-4
6	1 AND 4
7	((inborn OR inherit*) AND (error* OR ((metabol* OR genet* OR amino acid* OR fatty acid OR urea cycle* OR organic acid*) AND (disord* OR diseas* OR defect*))) OR IEM) .mp
8	((very long chain AND dehydrogena* AND deficien*) OR VLCAD deficiency) .mp.
9	(decanoyl CoA dehydrogenase OR pearson marrow pancreas syndrome OR pearson syndrome OR "pearson's marrow pancreas syndrome") .mp.
10	((acadvl OR vlcad) AND deficien*) .mp.
11	OR/8-10
12	((hydroxydicarboxylic OR (hydroxy AND dicarboxylic)) AND aciduri*) .mp.
13	(long chain AND (hydroxyacyl* OR hydroxy acyl*) AND dehydrogena* AND deficien*) .mp.
14	((hadh OR lchad OR l-chad) OR (trifunctional AND protein)) AND deficien*) .mp.
15	OR/12-14
16	(glutaricacidaemi* OR glutaricacidemi* OR glutaricaciduri* OR (glutaric AND (acidaemi* OR acidemi* OR aciduri*))) .mp.
17	(multiple AND ((acyl co a OR acylco* OR acyl coa OR acyl coenzyme) AND dehydrogena* AND deficien*)) .mp.
18	((glutaryl* AND dehydrogena*) OR gcdh OR mad) AND deficien*) .mp.
19	((ga1 OR gai OR ga 1 OR ga i) AND glutaryl* AND dehydrogena*) .mp.
20	OR/16-19
21	(argininosuccinicaciduri* OR asa deficien* OR asl deficien* OR asauria OR mckusick 20790) .mp.
22	((asa OR asal OR argininosuccinase* OR arginosuccinase*) AND deficien*) .mp.
23	((argininosuccin* OR arginosuccin* OR ((arginine OR arginino OR argino) AND succin*)) AND (aciduri* OR acidaemi* OR acidemi* OR (lyase* AND deficien*))) .mp.
24	OR/21-23

25	((mitochondrial OR trifunctional protein) AND deficienc*) OR MTP deficienc* OR TFP deficienc*).ti,ab,kw.
26	6 AND (7 OR 11 OR 15 OR 20 OR 24 OR 25)

Stratégie de repérage de la littérature grise

Limites : 2000 – 2022; anglais et français

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

Canada

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

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

Alberta Health Evidence Reviews

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

BC Guidelines

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

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

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

Health Quality Ontario (HQP)

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

Infobanque AMC (Association médicale canadienne – Canadian Medical Association)

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

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

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

Institute of Health Economics (IHE)

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

Toward Optimized Practice (TOP)

<https://actt.albertadoctors.org/pages/default.aspx>

États-Unis

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

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

U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)

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

Europe

Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), Belgique
<https://kce.fgov.be/fr>

Haute Autorité de Santé (HAS), France
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_6056/fr/recherche-avancee

Health Council of the Netherlands (HCN), Pays-Bas
<https://www.healthcouncil.nl/>

NHS National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Royaume-Uni
<https://www.nice.org.uk/guidance>

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Écosse
<https://www.sign.ac.uk/search-results>

UK National Screening Committee (NSC), Royaume-Uni
<https://legacyscreening.phe.org.uk/screening-recommendations.php>

Australasie

Agency for Care Effectiveness (ACE), Singapour
<http://www.ace-hta.gov.sg/>

Australian Clinical Practice Guidelines (NHMRC)
<https://www.clinicalguidelines.gov.au/>

New Zealand Guidelines Group (NZGG)
<http://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>

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

International

Guidelines International Network (G-I-N)
<http://www.g-i-n.net/>

International Network for Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)
<http://www.inahta.org>

Répertoires

Catalogue et index des sites médicaux de langue française
<http://www.cismef.org/>

Centre for Reviews and Dissemination (CRD)
<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

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

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

Évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (ETSAD)

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

Geneva Foundation for Medical Education and Research

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

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

Canada

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

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

BC – Health

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

British Columbia Medical Services Commission

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

Canadian Organization for Rare Disorders (CORD)

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

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.perinatalservicesbc.ca/>

Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO)

<http://rqmo.org/>

Saskatchewan Disease Control Laboratory (SDCL)
<https://www.saskatchewan.ca/government/health-care-administration-and-provider-resources/treatment-procedures-and-guidelines/sk-disease-control-laboratory-compendium-of-tests>

Société canadienne de pédiatrie (SCP)
<http://www.cps.ca/fr/>

États-Unis

American Association for Clinical Chemistry (AACC)
<https://www.aacc.org>

American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)
<https://www.acmg.net/>

Association of State and Territorial Health Officials (ASTHO)
<http://www.astho.org/default.aspx>

Inborn Errors of Metabolism Collaborative (IBEMC)
<https://www.ibem-is.org/>

Newborn Screening Coding and Terminology Guide
<https://lhncbc.nlm.nih.gov/LHC-research/LHC-projects/health-information/newborn-screening.html>

Newborn Screening Translational Research Network
<https://www.nbstrn.org/>

US Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta: 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
<http://www2.gov.scot/Topics/Health/Services/Screening/Newborn>

European Reference Network for Hereditary Metabolic Disorders
<https://metab.ern-net.eu/>

European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD)
www.e-imd.org

France – Institut de veille sanitaire, santé publique

<http://invs.santepubliquefrance.fr>

Irlande - Newborn Bloodspot Screening

<https://www2.hse.ie/conditions/heel-prick-screening/>

Portugal – Service national de santé

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

Royaume-Uni – Newborn bloodspot screening Wales

<https://phw.nhs.wales/services-and-teams/screening/newborn-bloodspot-screening-wales/>

Suisse - Dépistage néonatal

<https://www.neoscreening.ch/fr/>

Unified European Registry for Inherited Metabolic Disorders

<https://u-imd.org>

Australasie

Australasie - COAG Health Council (CHC)

<https://www.health.gov.au/our-work/newborn-bloodspot-screening>

Australie - Ministry of Health – NSW

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

Nouvelle-Zélande - Ministry of Health New Zealand

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

Nouvelle-Zélande - National Screening Unit NZ

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

International

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)

<http://clsi.org/>

International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

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

Orphanet

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

Urea Cycle Disorders Consortium (UCDC)

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

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/profile/laboratoires-biologie-m%C3%A9dicale-cusc>

Laboratoire du CHUQ

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

Laboratoires du CHU Sainte-Justine

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

Laboratoire du CHUS

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

États-Unis

Mayo Medical Laboratories

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

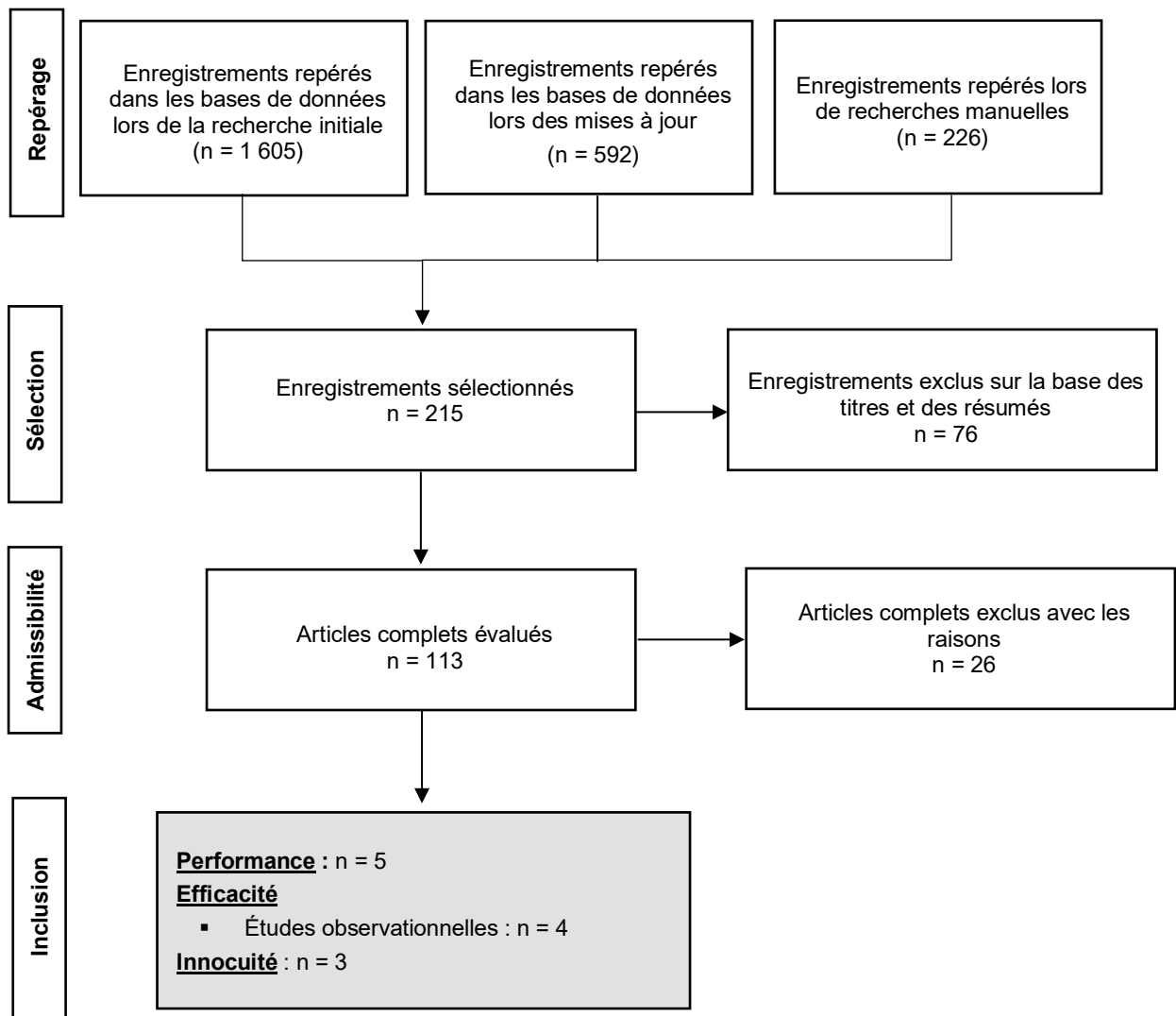
ANNEXE C

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

Figure C-1 Diagramme de flux

Période visée par le repérage :

1^{er} avril 2010 au 30 avril 2020, mise à jour novembre 2021 et avril 2022 et veille bibliographique par les professionnels



ANNEXE D

Raisons de l'exclusion des publications non retenues pour l'évaluation de la performance, de l'efficacité et de l'innocuité du dépistage de l'ASA

Tableau D-1 Raisons de l'exclusion des publications non retenues

Références	Raisons
Évaluation de programme ou de projet pilote	
Khan <i>et al.</i> [2022]	n trop faible (< 75 000)
Sorensen <i>et al.</i> [2020]	Incertitudes importantes sur les marqueurs et valeurs seuils employés.
Mohamed <i>et al.</i> [2020]	Données sur la performance incomplètes pour ASA, ne permettant pas de faire les calculs appropriés; n faible (< 60 000).
Yang <i>et al.</i> [2019]	Données sur la performance incomplètes pour ASA, ne permettant pas de faire les calculs appropriés; prévalence seulement.
Chong <i>et al.</i> [2017]	Marqueur et valeur seuil non mentionnés dans l'article; n trop faible (< 35 000); données sur la performance incomplètes pour ASA, ne permettant pas de faire les calculs appropriés; aucun cas mentionné.
Alratrout <i>et al.</i> [2017]	Données sur la performance incomplètes pour ASA, ne permettant pas de faire les calculs appropriés; prévalence seulement.
Alfadhel <i>et al.</i> [2017]	Données sur la performance incomplètes pour ASA, ne permettant pas de faire les calculs appropriés; prévalence seulement.
Hassan <i>et al.</i> [2016]	Marqueur et valeur seuil non mentionnés dans l'article; n trop faible (< 30 000); données sur la performance incomplètes pour ASA, ne permettant pas de faire les calculs appropriés; aucun cas détecté.
Al-Jasmi <i>et al.</i> [2016]	Marqueur et valeur seuil non mentionnés dans l'article. Données incomplètes sur la performance pour ASA, ne permettant pas de faire les calculs appropriés; n faible (< 70 000).
Yunus <i>et al.</i> [2016]	n trop faible (< 30 000); problématique dans le suivi avec les DN+.
Estrella <i>et al.</i> [2014]	Marqueur et valeur seuil non mentionnés dans l'article. Données incomplètes sur la performance pour ASA, ne permettant pas de faire les calculs appropriés.
Feuchtbaum <i>et al.</i> [2012]	Marqueur et valeur seuil non mentionnés dans l'article. Données incomplètes sur la performance pour ASA ne permettant pas de faire les calculs appropriés.
Lund <i>et al.</i> [2012]	Données reprises dans Lund <i>et al.</i> [2020].
Couce <i>et al.</i> [2011]	Données incomplètes sur la performance pour ASA, ne permettant pas de faire les calculs appropriés; prévalence seulement.
Sahai <i>et al.</i> [2011]	n trop faible (< 5 000); valeur seuil manquante.
Kasper <i>et al.</i> [2010]	Marqueur et valeur seuil non mentionnés dans l'article; données incomplètes sur la performance pour ASA, ne permettant pas de faire les calculs appropriés.
Niu <i>et al.</i> [2010]	La citrulline est le seul marqueur utilisé dans l'étude.
Loukas <i>et al.</i> [2010]	n trop faible (45 000), et incertitude des données sur les faux positifs.
Wilcken <i>et al.</i> [2009]	Données incomplètes sur la performance pour IVA, ne permettant pas de faire les calculs appropriés.
la Marca <i>et al.</i> [2008]	Données incomplètes sur la performance pour ASA, ne permettant pas de faire les calculs appropriés; aucun cas dépisté.
Frazier <i>et al.</i> [2006]	La citrulline est le seul marqueur utilisé dans l'étude.

Références	Raisons
Évaluation de programme ou de projet pilote	
Yoon <i>et al.</i> [2005]	Données incomplètes sur la performance pour ASA, ne permettant pas de faire les calculs appropriés; aucun cas détecté; n faible (< 80 000).
Comeau <i>et al.</i> [2004]	Données incomplètes sur la performance pour ASA, ne permettant pas de faire les calculs appropriés; prévalence seulement.
Yoon <i>et al.</i> [2003]	Données reprises dans Yoon 2005.
Wilcken <i>et al.</i> [2003]	Marqueur et valeur seuil non mentionnés dans l'article; données reprises dans Wilcken <i>et al.</i> [2009].
Lin <i>et al.</i> [2001]	n trop faible et approximatif (2 100) et valeurs seuils de marqueurs non clarifiés.

Abréviation : n : nombre de participants au dépistage.

ANNEXE E

Description des études primaires et des résultats du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de l'acidurie argininosuccinique

Tableau E-1 Description des études primaires et des résultats du dépistage néonatal de l'ASA

Études Pays (région)	Période Nombre de participants (n)	Âge au prélèvement	Test de dépistage		Démarche diagnostique	Résultats des tests de dépistage et tests diagnostiques			
			Marqueurs (valeur seuil)	Critères pour une référence diagnostique		Résultats anormaux au DN	VP	FN	FP
Lund <i>et al.</i> [2020] Danemark	2002-2019 (n = 967 780)	4 - 9 j (2002-2009) 48 - 72 h (2009-2019)	2002-2011 Primaire ASA > 7,6 U Secondaire ASA/Arg > 0,58 ou Cit > 115 µmol/l 2011-2019 Primaire ASA > 1 U Secondaire ASA/Arg > 0,2 ou Cit > 160 µmol/l	≤ VS sur 2 échantillons	AAU (AOU), AAP, MOL	DN : 5 Dx : 5	4	0	1
Lim <i>et al.</i> [2014] Singapour	2006-2010 (n = 61 313) 2010-2014 (n = 115 954) Total (n = 177 267)	Recommandé >1 j Moyenne : 47,9 h	Cit > 40 µmol/l Cit/Phe > 0,55 Cit/Arg > 5,0 ASA > 1,30 µmol/l ASA/Arg > 0,20 Glu/Cit > 80 Glu/Cit < 9,0	≥ VS en 2 essais (2 ^e prélèvement possible)	AAP, AOU et autres tests possibles : MOL ou ENZ	DN : 1 Dx : 1	1	0	0
Lindner <i>et al.</i> [2011] Allemagne sud- ouest (3 États)*	1999-2009 (n = 1 084 195)	3-5 j (1999- 2002) 1,5-3 j (2002- 2009)	ASA > 1 µmol/l†	≥ VS en 2 essais sur 1 ^{er} prélèvement et selon l'analyse des résultats par un spécialiste†	ENZ, ASA urinaire	DN : n.r. Dx : n.r.	0‡	0	n. d.
Vilarinho <i>et al.</i> [2010] Portugal	2004-2008 (n = 316 243)	3-6 j	ASA > 1 µmol/l	n.r.	ASA urinaire, MOL	DN : n. d. Dx : n. d.	1	0	n. d.

Études Pays (région)	Période Nombre de participants (n)	Âge au prélèvement	Test de dépistage		Démarche diagnostique	Résultats des tests de dépistage et tests diagnostiques			
			Marqueurs (valeur seuil)	Critères pour une référence diagnostique		Résultats anormaux au DN	VP	FN	FP
Schulze <i>et al.</i> [2003] Allemagne (Baden- Württemberg)*	1998-2001 (n = 250 000)	3-7 j	ASA > 1 µmol/l	≥ VS en 2 essais sur 1 ^{er} prélèvement et selon l'analyse des résultats par un spécialiste	ENZ, ASA urinaire	DN : 0 Dx : 0	0	0	0

Lorsque non rapporté, l'INESSS a émis l'hypothèse que tous les DN+ ont complété les démarches Dx.

Sigles : AAP : acide aminé plasmatique; AAU : acide aminé urinaire; AOU : acides organiques urinaires; ASA : acide argininosuccinique; Arg : arginine; Cit : citrulline; DN : dépistage positif; Dx : bilan diagnostique complété; ENZ : analyse enzymatique; FP : faux positif; Glu : glutamate; j : jours; MOL : analyse moléculaire; n : nombre; n. d. : non déterminé; n.r. : non rapporté; phe : phénylalanine; sem. : semaine; VP : vrai positif; VS : valeur seuil.

* Possibilité de duplicata des patients entre les deux études en raison des chevauchements géographiques et temporels entre l'étude de Lindner et ses collaborateurs [2011] et l'étude de Schulze et ses collaborateurs [2003].

†Lindner et ses collaborateurs [2011] se réfèrent à la publication de Schulze et ses collaborateurs [2003] pour les détails sur le protocole de dépistage néonatal.

‡ Un patient a été identifié dans le groupe de patients à haut risque.

ANNEXE F

Appréciation de la qualité méthodologique des études retenues

Tableau F-1 Évaluation des études économiques selon la grille CASP

	Cipriano <i>et al.</i> [2007] (Canada)	Tiwana [2013]; Tiwana <i>et al.</i> [2012] (États-Unis)
1- L'évaluation repose-t-elle sur une question bien définie?	Oui	Oui
2- A-t-on fait une description complète des options comparées?	Oui	Oui
3- L'article démontre-t-il l'efficacité de l'intervention? (L'innocuité de l'intervention est-elle acceptable?)	Oui	Oui
4- Les effets de l'intervention ont-ils été identifiés, mesurés et évalués adéquatement?	Oui	Oui
5- A-t-on identifié, mesuré avec les unités appropriées et évalué de façon vraisemblable toutes les ressources et tous les coûts importants et pertinents pour chaque alternative considérée?	Partiellement	Partiellement
6- Les auteurs ont-ils ajusté les coûts et les conséquences en fonction du moment où ils se concrétiseront (actualisation)?	Oui	Oui
7- Quels sont les résultats de l'évaluation?	Le dépistage de l'ASA évalué individuellement n'est pas efficient par rapport à l'absence de dépistage	Le dépistage de l'ASA et de la CIT n'est pas efficient par rapport aux autres maladies incluses dans l'étude.
8- Une analyse différentielle des conséquences et du coût a-t-elle été réalisée pour les alternatives comparées?	Oui	Oui
9- Une analyse de sensibilité en bonne et due forme a-t-elle été effectuée?	Partiellement	Oui
10- Le modèle aura-t-il la même efficacité dans le contexte québécois?	On ne peut pas se prononcer	On ne peut pas se prononcer
11- Les coûts sont-ils transposables au contexte québécois?	Non	Non
12- L'utilisation du même modèle dans le contexte québécois est-elle justifiée?	Non	Non

*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

