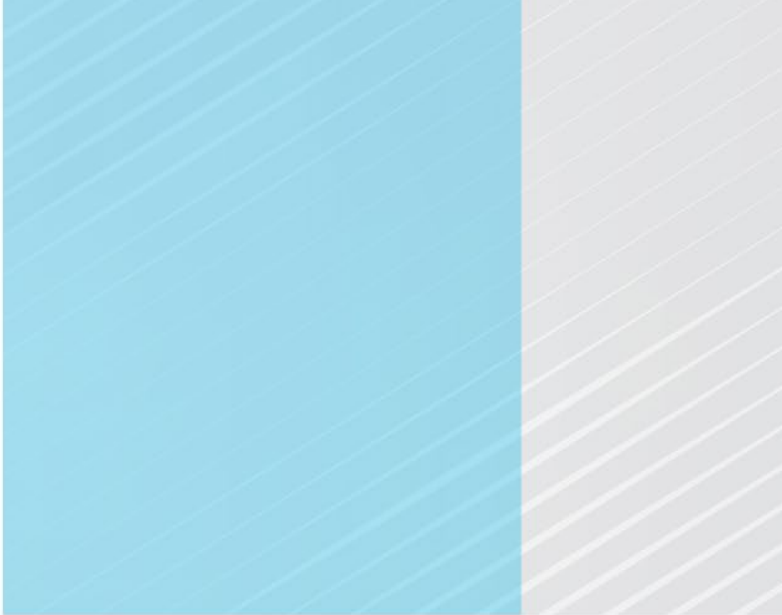


AVIS

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

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

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



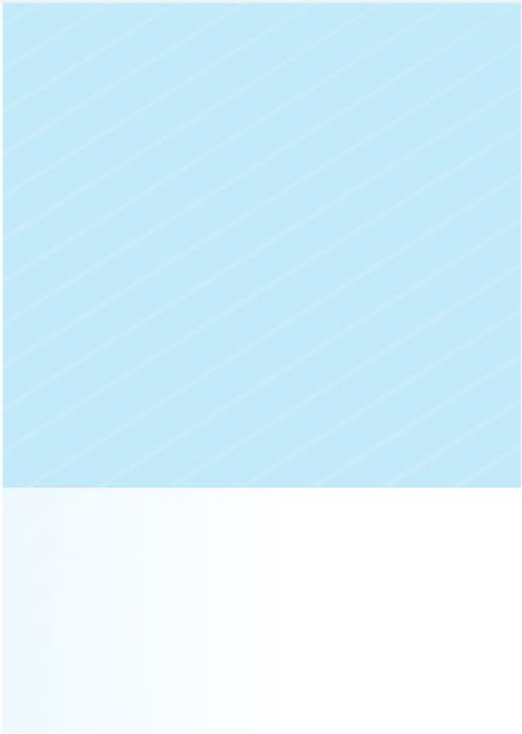
Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem de la citrullinémie de type I (CIT-I)

Rédigé par

Nathalie Girard
Ingeborg Blancquaert
Julie Brunet
Maryse St-Louis

Coordination scientifique
Mélanie Martin

Sous la direction de
Michèle de Guise



Le présent rapport a été présenté au Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) à sa réunion du 24 janvier 2019.

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

Membres de l'équipe de projet

Auteurs

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

Coordonnatrice scientifique

Mélanie Martin, Ph. D.

Directrice

Michèle de Guise, MD, FRCPC

Repérage d'information scientifique

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

Soutien administratif

Jacinthe Clusiau

Équipe de l'édition

Patricia Labelle
Denis Santerre
Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de
Renée Latulippe, M.A.

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

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2019
Bibliothèque et Archives Canada, 2019

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-84955-1 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2019

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem de la citrullinémie de type I (CIT-I). Rapport rédigé par Nathalie Girard, Ingeborg Blancquaert, Julie Brunet et Maryse St-Louis. Québec, Qc : INESSS; 2019. 62 p.

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

Comité consultatif

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

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

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

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

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

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

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

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

Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques

Présidence

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

Vice-présidence

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

Membres

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

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

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

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

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

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

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

Représentants citoyens

M. Vincent Beaucher, Sherbrooke

M. Jean-François Gagnon, Québec

Autres contributions

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

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

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

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

Déclaration de conflit d'intérêts

Le Dr Yves Giguère, membre du comité consultatif en tant que médecin biochimiste, est également le directeur du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin.

Responsabilité

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

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	IV
SIGLES, ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS.....	IV
GLOSSAIRE	VIII
INTRODUCTION	1
1. MÉTHODOLOGIE	2
1.1. Questions d'évaluation.....	2
1.2. Modèle conceptuel du programme de dépistage néonatal.....	2
1.3. Recherche documentaire	2
1.4. Analyse des données scientifiques.....	5
1.5. Délibération et élaboration de la recommandation	6
1.6. Déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles.....	6
2. PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ.....	7
2.1. Étiologie	7
2.2. Épidémiologie.....	8
2.3. Présentation clinique.....	8
2.4. Moment de l'apparition des premiers symptômes	10
2.5. Pronostic	11
3. PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE NÉONATAL	13
3.1. Sensibilité et spécificité.....	13
3.2. Taux de référence et taux de détection	14
3.3. Valeur prédictive positive, faux positifs et découvertes fortuites	15
4. MODALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES	18
4.1. Modalités diagnostiques	18
4.2. Modalités thérapeutiques.....	18
5. EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL	20
5.1. Mortalité	20
5.2. Développement moteur et cognitif	20
6. INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL.....	23
7. STATUT DU DÉPISTAGE NÉONATAL DANS LES PAYS INDUSTRIALISÉS	25
DISCUSSION.....	28
DÉLIBÉRATION ET RECOMMANDATION.....	32
RÉFÉRENCES	34
ANNEXE A Stratégie de repérage de la littérature scientifique.....	40
ANNEXE B Processus de sélection de la littérature pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage de la CIT-I.....	55
ANNEXE C Prévalence de la CIT-I dans différents pays et provinces.....	56

ANNEXE D	Moment opportun du dépistage néonatal.....	57
ANNEXE E	Description des résultats des programmes de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la CIT-I.....	60
ANNEXE F	Diagnostic différentiel de la CIT-I	62

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Critères de sélection des études pour évaluer la performance du test, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal de la CIT-I	4
Tableau 2	Manifestations cliniques répertoriées chez les patients atteints de CIT-I	9
Tableau 3	Sensibilité et spécificité du test de dépistage néonatal sanguin par la MS/MS de la CIT-I.....	14
Tableau 4	Taux de référence et taux de détection des programmes de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la CIT-I.....	15
Tableau 5	Valeur prédictive positive du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la CIT-I	16
Tableau 6	Découvertes fortuites associées au dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la CIT-I.....	16
Tableau 7	Troubles du mouvement et retard de développement chez les patients atteints de CIT-I.....	21
Tableau 8	Évolution des patients atteints de CIT-I	21
Tableau 9	Déficiência intellectuelle et retard de développement	22
Tableau 10	Avis en défaveur du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la CIT-I	26
Tableau 11	Avis en faveur du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la CIT-I	26

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Modèle conceptuel du dépistage néonatal des EIM par la MS/MS	3
Figure 2	Cycle de l'urée.....	7

RÉSUMÉ

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

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

La CIT-I est un trouble du métabolisme de l'urée transmis selon un mode autosomique récessif. Elle est causée par une réduction de l'activité enzymatique de l'argininosuccinate synthétase 1 qui provoque une diminution de la synthèse de l'argininosuccinate et l'accumulation de citrulline, d'ammoniaque et d'autres métabolites toxiques. Des variations géographiques importantes de prévalence sont observées. En Europe, la prévalence est estimée à 2,4 cas pour 100 000 personnes. Au Québec, la prévalence à la naissance est estimée à 1 cas pour 493 986 nouveau-nés selon la plateforme urinaire de dépistage néonatal. Deux patients atteints de CIT-I étaient inscrits au Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires en 2016-2017, alors qu'environ dix patients sont présentement suivis selon les experts consultés.

La CIT-I se manifeste cliniquement sous deux formes qui se distinguent par le moment de l'apparition des premiers symptômes : la forme néonatale et la forme tardive. Chez la majorité des patients, la maladie se manifeste initialement par un épisode de décompensation métabolique et une variété de symptômes neurologiques et hépatiques parfois peu spécifiques. Une prise en charge rapide est alors nécessaire pour limiter la dégradation de l'état clinique du patient ainsi que les séquelles neurologiques ou hépatiques et éviter le décès.

Chez les patients atteints de la forme néonatale, les symptômes apparaissent à un âge médian de 2 jours de vie selon les données de deux registres, et le diagnostic est complété en moins de 8 jours pour plus de 85 % d'entre eux. Chez les patients atteints de la forme tardive, l'âge médian au diagnostic est d'environ un an et le diagnostic est complété dans les deux tiers des cas au cours de la semaine suivant l'apparition des premiers symptômes.

Une étude a révélé que près de 65 % des patients atteints d'une forme tardive ou atypique de la CIT-I (âge moyen de 9 ans) étaient asymptomatiques et que la maladie s'avérerait bénigne pour une partie d'entre eux, ce qui pourrait entraîner des conséquences psychosociales et une prise en charge non nécessaire.

Une revue systématique suggère que l'évolution des traitements de la CIT-I chez les patients atteints de la forme néonatale au cours des 35 dernières années n'a pas permis d'améliorer le taux de survie de ces patients. Le pronostic du patient dépend de la durée et du pic de concentration de l'ammoniaque mesuré au moment de la première décompensation métabolique et de la fréquence des épisodes d'hyperammoniémie subséquents. Le tiers des patients atteints de la forme néonatale présentent un développement normal à l'âge de un an, alors que moins de la moitié montrent des signes de retard du développement et 20 % sont décédés. Une déficience intellectuelle a été rapportée chez 70 % des patients âgés de plus de 4 ans. Chez les patients atteints de la forme tardive, environ 16 % développent un retard de développement tandis que jusqu'à 30 % des patients pourraient développer une déficience intellectuelle ou des séquelles neurologiques.

Le marqueur principal du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la CIT-I est la citrulline. Certains pays ou provinces ont ajouté des marqueurs secondaires, dont le ratio citrulline/arginine, pour réduire le taux de faux positifs et le nombre des découvertes fortuites. Les études retenues pour évaluer la performance du test de dépistage de la CIT-I ont été réalisées auprès de 68 000 à 950 000 nouveau-nés. La sensibilité et la spécificité ont varié respectivement entre 50 et 100 % et entre 99,993 et 100 %. Le taux de référence a varié de 1,7 à 7,6 nouveau-nés pour 100 000 participants. La valeur prédictive positive a varié entre 0 et 100 %. Les intervalles de confiance indiquent une grande incertitude concernant l'estimation de la sensibilité et de la valeur prédictive positive, qui peut notamment s'expliquer par la rareté de la maladie et la faible taille de la population testée.

Les critères diagnostiques de la CIT-I consistent en une élévation de l'ammoniaque, de la citrulline plasmatique et de l'acide orotique urinaire ainsi qu'en une diminution de l'argininosuccinate plasmatique.

Le traitement de la CIT-I vise à éviter l'élévation des niveaux d'ammoniaque sérique et il peut inclure une diète à faible teneur protéique à laquelle peuvent s'ajouter des agents de chélation ou d'autres suppléments. Le traitement diététique n'élimine pas les risques de décompensation. La transplantation hépatique est recommandée chez les patients atteints de la forme néonatale qui démontrent une instabilité métabolique. Elle élimine le risque de décompensation. Le pronostic des patients dépend des dommages préalables à la transplantation et des risques inhérents à cette intervention.

Trois études menées auprès d'un faible nombre de patients ont été recensées pour l'évaluation de l'efficacité du dépistage. Aucun décès n'a été documenté parmi les patients repérés cliniquement ni parmi les enfants repérés par dépistage néonatal dans une étude. Deux études n'ont pas rapporté de différence significative dans la proportion de patients qui ont présenté des troubles du mouvement, des retards de développement et une déficience intellectuelle entre deux groupes repérés par dépistage néonatal ou identifiés

suivant l'apparition de symptômes. Les différences d'âge entre les groupes, la courte durée du suivi ainsi que le manque de précision relativement à la prise en charge, à la proportion de patients asymptomatiques et à la forme de la maladie ont limité l'interprétation des résultats.

Au niveau international, les décisions des différentes autorités d'inclure la CIT-I au programme de dépistage néonatal sont divergentes. Les arguments évoqués en faveur du dépistage incluent la disponibilité d'un traitement. Les enjeux soulevés en défaveur incluent l'absence de preuves de bénéfices cliniques du dépistage, les incertitudes par rapport aux données épidémiologiques, l'apparition des symptômes avant l'obtention des résultats du dépistage et la rareté de la maladie.

SUMMARY

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

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

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

CIT-I is a disorder of the urea cycle with an autosomal recessive inheritance pattern. It is caused by a reduction in argininosuccinate synthetase 1 enzyme activity, which leads to a decrease in argininosuccinate synthesis and an accumulation of citrulline, ammonia and other toxic metabolites. There are significant geographical variations in its prevalence. In Europe, its prevalence is estimated at 2.4 per 100,000. In Québec, the estimated birth prevalence is 1 case per 493,986 newborns, based on neonatal urinary screening. Two patients with CIT-I were enrolled in the Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires in 2016-2017, and approximately 10 patients are currently being followed, according to the experts consulted.

Two forms of CIT-I are distinguished according to the onset of symptoms: the neonatal form and the late-onset form. In most patients, the initial clinical manifestations are signs of a metabolic decompensation, along with an array of nonspecific neurological and hepatic symptoms. Prompt management is necessary to limit both the deterioration of the patient's clinical condition and the neurological or hepatic sequelae, and to prevent death.

In patients with the neonatal form, symptoms appear at a median age of 2 days, according to data from two registries, and in more than 85% of cases, the diagnosis is established within 8 days. In patients with the late-onset form, the median age at diagnosis is approximately one year, and the diagnosis is made, in two-thirds of cases, within a week of first symptom onset.

One study found that close to 65% of patients with a late-onset or atypical form of CIT-I were asymptomatic at a mean age of 9 years and that the disease may thus prove to be benign for some of them, which could result in psychosocial consequences and entail unnecessary management.

A systematic review suggests that the evolution, over the past 35 years, of treatment for patients with the neonatal form of CIT-I has not led to improved survival rates in these patients. The patient's prognosis depends on the duration and peak concentration of ammonia measured at the time of the first metabolic decompensation and on the frequency of the subsequent episodes of hyperammonemia. At the age of one year, one-third of patients with the neonatal form exhibit a normal development, fewer than half show signs of developmental delay, and 20% have died. Intellectual disability has been reported in 70% of patients over 4 years of age. Among patients with the late-onset form, approximately 16% exhibit developmental delay, and up to 30% develop intellectual disability or neurological sequelae.

Citrulline is the main marker for MS/MS-based newborn screening of CIT-I. In some jurisdictions, secondary markers, such as the citrulline/arginine ratio, have been added to reduce the number of false-positive results and incidental findings. The studies retrieved in order to evaluate the performance of the CIT-I screening test involved 68,000 to 950,000 newborns. The sensitivity and specificity estimates varied from 50 to 100% and from 99.993 to 100%, respectively. The referral rate ranged from 1.7 to 7.6 newborns per 100,000 participants. The positive predictive value varied from 0 to 100%. The wide confidence intervals indicate considerable uncertainty around the sensitivity and positive predictive value, which can be explained, among other things, by the rarity of the disease and the small sample sizes.

The diagnostic criteria for CIT-I are elevated ammonia, plasma citrulline and urinary orotic acid levels and a decreased plasma argininosuccinate concentration.

The aim of treatment is to prevent elevated serum ammonia levels. Management may include a low-protein diet, as well as nitrogen scavengers or other supplements. The diet does not eliminate the risk of metabolic decompensation. Liver transplantation, which eliminates the risk of decompensation, is recommended in patients with the neonatal form who exhibit metabolic instability. The patient's prognosis depends on the damage incurred prior to the liver transplantation and on the risks inherent in this procedure.

Three studies with a small number of patients were retrieved for the purpose of evaluating screening efficacy. In one study, no deaths were documented among the patients identified clinically, nor among the children identified by neonatal screening. Two studies reported no significant difference in the proportion of patients with movement disorders, developmental delay or intellectual disability between the two groups of patients, namely those identified by neonatal screening and those identified following the onset of symptoms. The age differences between the groups, the short duration of follow-up, and the lack of details on clinical management, proportion of asymptomatic patients and forms of the disease, limited the interpretation of the results.

At the international level, divergent decisions have been made by health authorities regarding the inclusion of CIT-I in neonatal screening programs. The arguments in favour of screening include the availability of treatment. The issues raised against its inclusion include the lack of evidence on clinical benefits of screening, the uncertainties regarding the epidemiological data, the onset of symptoms before the screening results are obtained, and the rarity of the disease.

SIGLES, ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS

ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
AETMIS	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
Arg	Arginine
ASA	Académie argininosuccinique
ASS1	Argininosuccinate synthétase 1
Asympt.	Asymptomatique
Cit	Citrulline
CIT-I	Citrullinémie de type I ou classique. D'autres termes peuvent être employés pour désigner la CIT-I, dont : déficience en ASS (ou argininosuccinate synthétase), citrullinurie et CTLN1
CIT-II	Citrullinémie de type II
Ddl	Degré de liberté
Dx	Diagnostic
EIM	Erreur innée du métabolisme
E-IMD	<i>European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases</i>
ETMIS	Évaluation des technologies et modes d'intervention en santé
EUNENBS	European Union Network of Experts on Newborn Screening
EVIDEM	<i>Evidence and Value: Impact on DEcision Making</i>
FN	Faux négatif
FP	Faux positif
GA1	Académie glutarique de type I
HF	Histoire familiale
IC95%	Intervalle de confiance à 95 %
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
MS/MS	Spectrométrie de masse en tandem
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NACB	National Academy of Clinical Biochemistry
n	Nombre
n.d.	Non déterminé
n.r.	Non rapporté
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
Orn	Ornithine

PAQTMMH	Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires
PQDNSU	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire
Prog	Programme
Q1	Premier quartile
Q3	Troisième quartile
QI	Quotient intellectuel
RS	Revue systématique
s.o.	Sans objet
UK NSC	National Screening Committee du Royaume-Uni
UCDC	<i>Urea Cycle Disorders Consortium</i>
VN	Vrai négatif
VP	Vrai positif
VS	Valeur seuil
χ^2	Test de Chi carré

GLOSSAIRE

Allèles

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

Autosome

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

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].

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

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

Génotype

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

Hémodiafiltration

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

Mode de transmission autosomique récessif

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

Phénotype

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

Rapport de cotes

Rapport entre la cote d'exposition chez les cas et chez les témoins [INESSS, 2018].

Sensibilité

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

Spécificité

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

Taux de détection

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

Taux de référence

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

Valeur prédictive positive

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

Variant génétique

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

INTRODUCTION

Les erreurs innées du métabolisme (EIM) sont des maladies métaboliques héréditaires rarement observées chez les nouveau-nés (prévalence de 1 sur 10 000 à 1 sur 1 000 000) [Millington, 2002], mais leur prévalence collective est élevée (1 sur 800) [Mak *et al.*, 2013]. Les EIM sont causées par des variants génétiques dans un gène codant pour une enzyme ou un transporteur impliqué dans une voie métabolique. La présence de ces variants génétiques peut causer un arrêt ou un ralentissement de la voie métabolique et l'accumulation du substrat ou de ses métabolites toxiques ou encore une carence du produit du métabolisme. Ces conséquences peuvent être critiques pour les fonctions de divers organes et pour la survie de l'individu. Le moment de l'apparition des symptômes et la sévérité des manifestations cliniques diffèrent selon les EIM [Saudubray *et al.*, 2016]. Plusieurs EIM peuvent être prises en charge par l'ajustement de la diète, la prise de médicaments ou de suppléments en produits de métabolisme déficitaires ainsi que par la prévention d'un stress métabolique tel que le jeûne [Saudubray *et al.*, 2016; Mak *et al.*, 2013].

Le principal objectif du dépistage des EIM est de repérer des nouveau-nés atteints d'une EIM au stade asymptomatique et de les prendre en charge rapidement pour améliorer leur pronostic [Therrell *et al.*, 2015]. L'introduction de la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) dans les années 1990 a permis de détecter plusieurs métabolites à partir d'un même prélèvement sanguin [Mak *et al.*, 2013]. La MS/MS mesure la masse de ces métabolites et celle de leurs fragments. Après une ionisation, ceux-ci sont séparés, identifiés et quantifiés sur la base du rapport de leur masse moléculaire sur leur charge. Dans le cadre du dépistage néonatal des EIM, le protocole le plus fréquemment utilisé est l'analyse commune du profil des acides aminés et des acylcarnitines [AETMIS, 2007].

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

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

1. MÉTHODOLOGIE

1.1. Questions d'évaluation

Question principale

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

Questions spécifiques

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

1.2. Modèle conceptuel du programme de dépistage néonatal

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

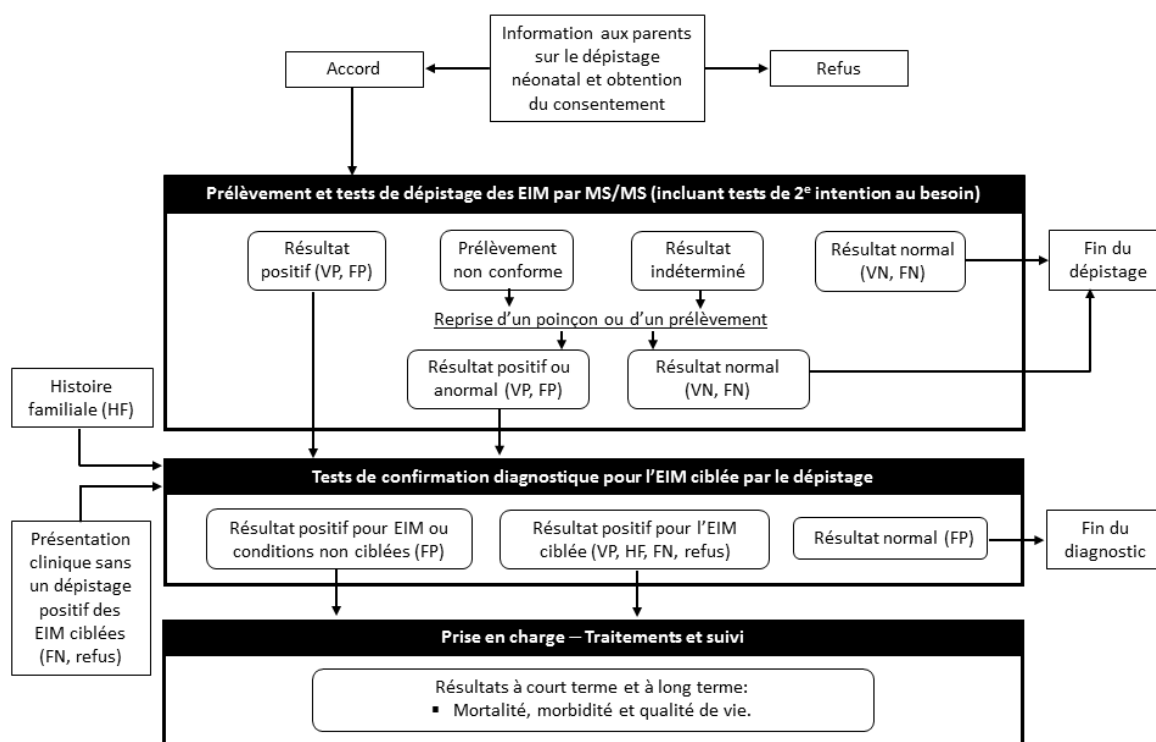
1.3. Recherche documentaire

Type de revue de la littérature

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

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

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



Ce modèle conceptuel est une adaptation des activités du PQDNSU publiées dans le cadre de référence du MSSS [2016].
Abréviations : FN : faux négatif; FP : faux positif; HF : histoire familiale; VN : vrai négatif; VP : vrai positif.

Stratégie de repérage de la littérature scientifique

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

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

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

Stratégie de repérage de la littérature grise

Les sites Web d'organisations qui ont publié des rapports d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (ETMIS), des revues systématiques et des guides de pratique, de même que les sites gouvernementaux et d'organisations qui ont publié

des rapports sur le dépistage néonatal ou sur les maladies génétiques ont été consultés. Des sites Web de laboratoires de biologie médicale actifs dans le domaine du dépistage néonatal ou du diagnostic des EIM au Québec et aux États-Unis ont aussi été consultés. Une liste des sites consultés est présentée à l'annexe A.

Critères de sélection de la littérature

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

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

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

Paramètres	Performance test	Efficacité dépistage	Innocuité dépistage
Population	Nouveau-nés âgés de <28 jours lors du prélèvement sanguin		
Intervention	Test de dépistage néonatal pour la CIT-I par la MS/MS avec sang séché	Démarches de dépistage, de confirmation diagnostique, de suivi et de traitement pour la CIT-I	
Comparateur	Tests de confirmation diagnostique pour la CIT-I	Démarches de confirmation diagnostique, de suivi et de traitement en l'absence d'un dépistage positif pour la CIT-I	
Résultats	- Indicateurs de performance - Moment opportun du test de dépistage	- Mortalité - Morbidité - Qualité de vie	- Risques physiques - Risques psychosociaux - Démarches diagnostiques et de prises en charge entreprises pour les cas de faux positifs
Moment	Tests de dépistage et de confirmation diagnostique avec ou sans suivis de durées variables		
Contexte	Dépistage néonatal de la CIT-I via un programme, un projet pilote ou un projet de recherche		

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

Une professionnelle scientifique a sélectionné les publications et extrait les données scientifiques en lien avec la problématique de santé, la performance, l'efficacité et l'innocuité. La sélection et l'extraction ont été validées par une deuxième professionnelle scientifique. Enfin, une professionnelle scientifique a effectué la sélection des publications et l'extraction des données portant sur les enjeux éthiques du dépistage des EIM.

1.4. Analyse des données scientifiques

Le processus de sélection de la littérature pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité de la CIT-I est présenté à l'annexe B. Les caractéristiques des différentes études retenues et les résultats pertinents sont rapportés sous la forme de courtes synthèses narratives et de tableaux-synthèses. Les données sur la performance ont été extraites des revues systématiques et des rapports d'ETMIS. Les articles primaires ont été analysés lorsque certaines informations étaient absentes ou imprécises et lorsque leur publication était postérieure à celle des revues consultées. En l'absence d'études prospectives qui auraient comparé les issues cliniques chez des cohortes d'enfants ayant participé ou non au dépistage, des données sur l'efficacité provenant d'études de registres internationaux ou d'études rétrospectives de séries de patients ont été prises en compte.

Calcul des indicateurs de performance

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

Collecte de données contextuelles et expérientielles

Dans le but d'obtenir de l'information complémentaire aux données scientifiques, des données contextuelles et expérientielles ont été recueillies auprès des experts à l'occasion des rencontres du comité consultatif et du Comité ministériel du PQDNSU et lors de consultations individuelles. Les experts ont été questionnés sur les enjeux techniques, cliniques, éthiques et organisationnels et sur les outils cliniques disponibles au Québec pour le dépistage et la prise en charge des enfants atteints de l'EIM ciblée. Une entrevue a été réalisée auprès du Regroupement québécois des maladies orphelines du Québec (la présidente et directrice générale et l'agent d'information; octobre 2018).

Validation scientifique

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

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

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

1.5. Délibération et élaboration de la recommandation

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

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

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

1.6. Déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

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

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

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

2. PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ

Plusieurs sources d'information ont été consultées pour documenter la problématique de santé des patients atteints de CIT-I, dont un livre de référence [Saudubray *et al.*, 2016], une revue systématique [Burgard *et al.*, 2016], deux rapports d'ETMIS [UK NSC, 2014; Pandor *et al.*, 2004], des lignes directrices et algorithmes [Häberle *et al.*, 2019; NYMAC, 2014; Häberle *et al.*, 2012; NACB, 2009; ACMG, 2006] ainsi que plusieurs études primaires et sites Web.

Les données plus spécifiques au Québec ont été extraites des publications de l'INESSS [2013], de l'AETMIS [2009] et de la plateforme urinaire du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire (PQDNSU) [Auray-Blais *et al.*, 2007].

2.1. Étiologie

La CIT-I [OMIM, 2015] est un trouble du métabolisme du cycle de l'urée. La maladie est causée par une réduction de l'activité enzymatique de l'argininosuccinate synthétase 1 (ASS1). Ce défaut provoque la diminution de la synthèse de l'argininosuccinate et l'accumulation de citrulline, d'ammoniaque et d'autres métabolites toxiques (figure 2) [Quinonez et Thoene, 2016; Häberle *et al.*, 2012].

Figure 2 Cycle de l'urée

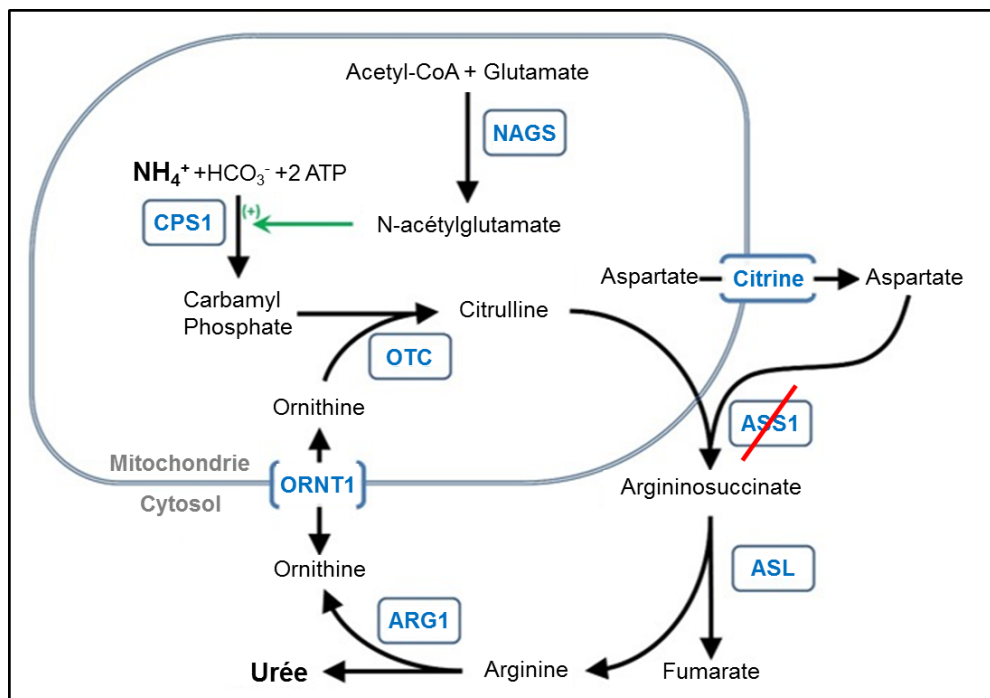


Figure adaptée de *GeneReviews* [Ah Mew *et al.*, 2017]. L'ASS1 est indiquée par un trait rouge oblique.

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

La CIT-I est transmise selon un mode autosomique récessif. La base de données ClinVar a colligé plus de 100 variants génétiques pour le gène *ASS1*, dont plus de 50 sont considérés comme pathogéniques ou probablement pathogéniques [NCBI, 2018]. Certains variants génétiques sont associés plus particulièrement à l'une ou l'autre des formes de la maladie. Le variant génétique pathogène p.Gly390Arg (c.1168G>A) s'avère le plus fréquent chez les cas néonataux, alors que p.Trp179Arg (c.535T>C) et p.Gly362Val (c.1085G>T) prédominent chez les patients qui présentent des symptômes plus tardivement [Quinonez et Thoene, 2016; Saudubray *et al.*, 2016].

2.2. Épidémiologie

Selon Orphanet, la prévalence de la CIT-I en Europe est estimée à 2,4 cas pour 100 000 personnes [Orphanet, 2019]. Toutefois, des variations géographiques importantes sont observées : la prévalence a été estimée à 1 cas pour 1 616 000 naissances en Finlande [UK NSC, 2014], alors qu'elle serait de 1 cas pour 17 146 naissances aux Émirats arabes unis [Al-Jasmi *et al.*, 2016] (annexe C).

Au Québec, les cas de CIT-I repérés par la plateforme urinaire du PQDNSU ont permis d'estimer la prévalence à 1 cas pour 493 986 naissances [AETMIS, 2009]. Deux patients atteints de CIT-I, un enfant et un adulte, étaient inscrits au Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH) selon le rapport annuel 2016-2017 [PAQTMMH, 2017]. D'après les experts du comité consultatif, environ une dizaine de patients québécois sont actuellement traités ou suivis au Québec, dont la majorité sont des adolescents ou des adultes.

2.3. Présentation clinique

Formes de la CIT-I

La CIT-I se manifeste cliniquement sous deux formes qui se distinguent par le moment de l'apparition des premiers symptômes : la forme néonatale et la forme tardive [Saudubray *et al.*, 2016].

Une revue systématique de séries de cas et deux études primaires basées sur des registres de patients ont estimé que de 58 à 65 % des patients étaient atteints de la forme néonatale de la CIT-I, alors que la forme tardive de cette maladie touche entre 35 et 42 % des patients [Posset *et al.*, 2019; Burgard *et al.*, 2016; Martin-Hernandez *et al.*, 2014]. Les symptômes cliniques des patients atteints de CIT-I sont principalement associés à des épisodes de décompensation métabolique ainsi qu'à des atteintes neurologiques et hépatiques (tableau 2).

Concernant la forme néonatale de la CIT-I, les symptômes initiaux associés à un premier épisode de décompensation métabolique lié à une hyperammoniémie peuvent être peu spécifiques et évocateurs d'une septicémie. Sans une intervention rapide, l'état du patient se dégrade rapidement, entraînant un coma, une hypotonie, des troubles du système nerveux autonome, des complications hémorragiques cérébrales ou pulmonaires et le décès [UK NSC, 2014].

Concernant la forme tardive de la CIT-I, elle se manifeste à la suite de la période néonatale jusqu'à l'âge adulte. Parmi les patients atteints de la forme tardive qui développeront des symptômes, 53 % auront un épisode aigu de décompensation métabolique, 27 % auront des atteintes hépatiques, alors que d'autres développeront une hyperammoniémie ou des atteintes neurologiques [Kolker *et al.*, 2015].

Certains patients qui ont reçu un diagnostic de CIT-I ne présenteront pas de symptômes cliniques, même s'ils ont des marqueurs biochimiques altérés [Häberle *et al.*, 2012]. Posset et ses collaborateurs [2019] ont estimé que, parmi les patients dont le diagnostic a été établi dans les 10 premiers jours de vie, près de 35 % étaient demeurés asymptomatiques pendant une période s'échelonnant jusqu'à l'âge adulte. En ne considérant que les patients atypiques² ou atteints de la forme tardive de la maladie, environ 65 % étaient asymptomatiques à un âge moyen de 9 ans [Rüegger *et al.*, 2014].

Tableau 2 Manifestations cliniques répertoriées chez les patients atteints de CIT-I

Atteintes	Manifestations cliniques		
	Forme néonatale	Forme tardive	
		Chronique	Aigüe
Neurologique	• État de conscience affecté (léthargie, coma) • Convulsions • Hypotonie musculaire • Apparence de septicémie • Hypertonie neuromusculaire	• Encéphalopathie chronique • Convulsions • Hypotonie musculaire • Spasticité musculaire • Déficience intellectuelle • Troubles du comportement • Symptômes psychiatriques	• État de conscience affecté (léthargie, coma) • Convulsions • Hypotonie musculaire • Spasticité musculaire • Troubles du comportement • Retard développementaux
Hépatique	-	• Insuffisance hépatique	• Insuffisance hépatique
Autres	• Hyperammoniémie sévère • Vomissements • Refus de se nourrir • Hyperexcitabilité • Tachypnée	• Hyperammoniémie • Vomissements chroniques • Aversion pour les aliments à haute teneur protéique • Anorexie • Retard staturo-pondéral • Réduction de la qualité de vie	• Hyperammoniémie • Vomissements • Aversion pour les aliments à haute teneur protéique • Problèmes d'alimentation • Retard staturo-pondéral

Sources : Quinonez et Thoene, 2016; Saudubray *et al.*, 2016; Kolker *et al.*, 2015; INESSS, 2013.

² Cas atypiques de maladies du cycle de l'urée : symptomatiques après la période néonatale, maladie bénigne, présentation clinique inhabituelle, asymptomatique.

2.4. Moment de l'apparition des premiers symptômes

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

En se basant sur les registres E-IMD³ et UCDC⁴, Posset et ses collaborateurs [2019] ont estimé que l'âge médian à l'apparition des symptômes était de 2 jours de vie chez les patients atteints de la forme néonatale et de 304 à 390 jours chez les patients atteints de la forme tardive (tableau D-1, annexe D). Dans deux petites séries de cas, l'âge médian à l'apparition des symptômes était de 5 jours de vie chez les patients atteints de la forme néonatale [Kose *et al.*, 2017; Lee *et al.*, 2013].

Selon les données du registre E-IMD et deux séries de patients coréens et turcs, environ 50 % des patients atteints de CIT-I repérés cliniquement, par le dépistage néonatal ou par les antécédents familiaux sont symptomatiques aux jours 6 et 12 de vie (tableau D-2, annexe D) [Kose *et al.*, 2017; Posset *et al.*, 2016; Lee *et al.*, 2013].

Enfin, sur un total de 57 patients repérés dans sept rapports de programme de dépistage néonatal et trois études primaires, environ 32 à 35 % des patients étaient devenus symptomatiques avant l'obtention des résultats du test de dépistage (tableau D-3, annexe D).

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

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

Chez les patients repérés par le dépistage néonatal, l'âge médian au diagnostic a été estimé à 11 jours chez les patients européens inscrits au registre E-IMD (n = 4) [Posset *et al.*, 2016] (tableau D-4, annexe D).

Concernant la forme néonatale de la maladie, l'âge médian au diagnostic a été estimé entre 4 et 5 jours de vie chez les patients repérés cliniquement inscrits aux registres internationaux E-IMD et UCDC. Le délai médian entre l'apparition des symptômes et le diagnostic a été estimé entre 0 et 1 jour [Posset *et al.*, 2019; Posset *et al.*, 2016]. Dans une autre étude basée sur le registre E-IMD, les auteurs ont rapporté que 86 % des patients atteints de la forme néonatale ont reçu leur diagnostic en moins de 8 jours suivant l'apparition des premiers symptômes (tableau D-4, annexe D) [Kolker *et al.*, 2015].

Concernant la forme tardive de la maladie, l'âge médian au diagnostic a été estimé entre 270 et 533 jours chez les patients repérés cliniquement inscrits aux registres E-IMD et UCDC. Le délai médian entre l'apparition des symptômes et le diagnostic a été estimé à 8 jours chez les patients européens et à 15 jours chez les patients nord-américains, alors

³ *European registry and network for Intoxication types of Metabolic Diseases*, registre européen.

⁴ *Urea Cycle Disorders Consortium*, registre majoritairement nord-américain. Les centres de Zurich et d'Heidelberg participent aussi à ce registre. Dans le cadre de cette étude transatlantique, les données de ces deux centres ont été attribuées au groupe européen (E-IMD).

que Rüegger et ses collaborateurs [2014] ont rapporté un délai moyen de 0,2 an (73 jours) dans une série de 43 patients. Kolker et ses collaborateurs [2015] ont rapporté que 67 % des patients atteints de la forme tardive ont reçu leur diagnostic en moins de 8 jours suivant l'apparition des premiers symptômes (tableau D-4, annexe D).

2.5. Pronostic

La sévérité et le pronostic de la CIT-I sont variables et dépendent notamment de la stabilité métabolique du patient ainsi que de la durée et du pic de concentration de l'ammoniaque mesuré à l'occasion de la première décompensation métabolique [Häberle *et al.*, 2012].

Concernant la forme néonatale de la maladie, 36 % des 298 patients âgés de un an ont eu un développement normal et 44 % ont présenté un retard de développement selon une revue systématique [Burgard *et al.*, 2016]. Le taux de décès à un an a été estimé entre 15 et 20 % [Burgard *et al.*, 2016; Unsinn *et al.*, 2016]. Burgard et ses collaborateurs [2016] ont souligné ne pas avoir décelé d'amélioration du taux de survie chez ces patients au cours des 35 dernières années malgré l'évolution du traitement. De plus, dans une série de cas, 2 des 8 (25 %) patients âgés de moins de 4 ans étaient atteints d'un retard neurocognitif, 14 des 20 (70 %) patients âgés de plus de 4 ans présentaient une déficience intellectuelle de légère à sévère, dont 5 avaient une déficience intellectuelle de sévère à profonde [Ah Mew *et al.*, 2013]. Par ailleurs, au moins un épisode additionnel d'hyperammoniémie se produirait chez 63 à 82 % des patients à la suite du premier épisode de décompensation métabolique, sur une durée de 1 à 1,5 an selon deux séries de cas [Unsinn *et al.*, 2016; Ah Mew *et al.*, 2013].

Les patients atteints de la forme tardive de la CIT-I ont un pronostic plus favorable. Aucun décès n'a été rapporté dans deux études menées auprès de 50 patients [Rüegger *et al.*, 2014; Nassogne *et al.*, 2005]. Environ 16 % des patients ont développé un retard de développement, tandis que jusqu'à 30 % pourraient développer une déficience intellectuelle ou des séquelles neurologiques. Aucune hospitalisation n'a été signalée chez 74 % des 43 patients atteints de la forme tardive ou d'une forme atypique de la CIT-I dans l'étude de Rüegger et ses collaborateurs [2014].

Le pronostic des patients qui ont reçu une greffe hépatique dépend des séquelles neurologiques accumulées qui sont irréversibles⁵ [Häberle *et al.*, 2012]. Le taux de survie des patients et des greffons à 5 ans a été estimé respectivement à 100 et 86 % chez sept patients pédiatriques atteints de CIT-I [Vara *et al.*, 2018]. Selon les experts du comité consultatif, les patients québécois présentent des symptômes moins sévères que ceux rapportés dans la littérature scientifique, et le recours à la transplantation ne serait pas nécessaire dans la majorité des cas.

⁵ Une amélioration de certains symptômes neuro-comportementaux a été rapportée après la transplantation hépatique, mais les auteurs qui ont rapporté ces observations n'ont pas procédé à des évaluations systématiques avant et après la transplantation [Janwadkar *et al.*, 2019; Vara *et al.*, 2018].

Résumé

La CIT-I est un désordre du métabolisme du cycle de l'urée transmis selon un mode autosomique récessif.

La prévalence mondiale a été estimée entre 1 et 9 cas pour 100 000 personnes. Au Québec, la prévalence à la naissance serait de 1 cas sur près de 500 000 nouveau-nés ayant participé au dépistage néonatal urinaire.

Deux formes de CIT-I ont été décrites : la forme néonatale (environ 60 % des cas) et la forme tardive (environ 40 % des cas).

Certaines associations ont été établies entre les formes de la maladie et des variants pathogéniques.

Les manifestations et l'évolution cliniques sont variables, certains patients étant asymptomatiques alors que d'autres développent des atteintes neurologiques ou hépatiques permanentes ou en décèdent.

Selon une étude de registre, l'âge médian à l'apparition des symptômes a été de 2 jours de vie chez les patients atteints de la forme néonatale et de 304 à 390 jours chez les patients atteints de la forme tardive.

La forme néonatale est associée à un pronostic moins favorable que la forme tardive. Entre 15 et 20 % de décès et près de 45 % de retards de développement sont rapportés au cours de la première année de vie. Selon les auteurs d'une revue systématique, aucune amélioration du taux de survie des patients atteints de la forme néonatale de la CIT-I n'a été notée malgré l'évolution des traitements disponibles au cours des 35 dernières années.

Près du tiers des patients atteints de la forme tardive pourraient développer des retards de développement ou des troubles neurologiques.

3. PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE NÉONATAL

Le dépistage néonatal de la CIT-I est généralement réalisé par MS/MS à partir d'un échantillon de sang séché. Les principales caractéristiques des neuf études retenues pour évaluer la performance sont présentées à l'annexe E. Le moment du prélèvement est variable selon les programmes, mais il se produit généralement au cours des 24 à 72 premières heures de vie, sauf pour trois études [Lund *et al.*, 2012; Couce *et al.*, 2011; Schulze *et al.*, 2003]. Entre 68 000 et 950 000 nouveau-nés ont participé aux deux études nord-américaines, cinq études européennes et deux études asiatiques.

La citrulline a été utilisée comme marqueur principal du dépistage néonatal de la CIT-I. Le seuil de positivité de la citrulline a varié entre 31 et 150 $\mu\text{mol/l}$ dans les études retenues et il pourrait, dans certains cas, recouper les valeurs de référence pour la citrulline plasmatique de 9 à 38 $\mu\text{mol/l}$ pour les enfants âgés de moins de 2 ans établies par les laboratoires de la clinique Mayo [Mayo Clinic, 2018].

L'utilisation du ratio entre la citrulline et l'arginine est recommandée par certaines organisations pour réduire le nombre de résultats faux positifs [NYMAC, 2014; UK NSC, 2014]. Certaines des études repérées ont inclus le ratio entre la citrulline et l'arginine ou entre l'ornithine et la citrulline [Lund *et al.*, 2012; Lindner *et al.*, 2011; Schulze *et al.*, 2003; Zytkevicz *et al.*, 2001].

Les études retenues n'ont pas mentionné de méthode de repérage systématique des résultats faux négatifs, sauf celle de Schulze et ses collaborateurs [2003] dans laquelle des questionnaires mensuels étaient envoyés aux hôpitaux pédiatriques et aux centres métaboliques. De plus, la courte durée du suivi de certaines études limite la probabilité de repérer des résultats faux négatifs.

3.1. Sensibilité et spécificité

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

La sensibilité permet d'estimer la proportion des nouveau-nés qui ont eu un résultat de dépistage positif parmi les nouveau-nés atteints de la maladie. Elle a été estimée à 100 % pour cinq études et à 50 % pour une sixième (tableau 3). La sensibilité plus faible de l'étude de Lund et ses collaborateurs [2012] est liée au repérage d'un cas faux négatif. Les intervalles de confiance indiquent une grande incertitude sur les estimations de la sensibilité du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la CIT-I.

La spécificité correspond à la proportion des nouveau-nés qui ont eu un résultat de dépistage négatif parmi les nouveau-nés non atteints de la maladie. La spécificité a été estimée entre 99,993 et 100 % (tableau 3). L'étude de Couce et ses collaborateurs [2011] est la seule à rapporter une spécificité inférieure à 99,995 %. La valeur seuil employée par ce programme pour orienter un nouveau-né vers une démarche diagnostique était la plus faible (31 μM) parmi les études retenues.

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

Étude	Nombre de participants au dépistage	Sensibilité (IC95%)	Spécificité (IC95%)
Al-Jasmi <i>et al.</i> , 2016	68 583	n.d.	99,999 % (99,992-100)
Lund <i>et al.</i> , 2012	363 538	50 % (9,45-90,55)	99,997 % (99,995-99,998)
Couce <i>et al.</i> , 2011	210 165	100 % (20,65-100)	99,993 % (99,988-99,996)
Lindner <i>et al.</i> , 2011	583 553	100 % (72,25-100)	100 % (99,999-100)
Niu <i>et al.</i> , 2010	592 717	100 % (20,65-100)	99,996 % (99,995-99,998)
Frazier <i>et al.</i> , 2006	239 415	100 % (56,55-100)	n.d.
Sander <i>et al.</i> , 2003	610 000	n.d.	99,999 % (99,998-100)
Schulze <i>et al.</i> , 2003	250 000	100 % (60,97-100)	99,995 % (99,992-99,997)
Zytkowicz <i>et al.</i> , 2001	164 000	n.d.	99,998 % (99,995-99,999)

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

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

3.2. Taux de référence et taux de détection

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

Le taux de référence correspond à la proportion de nouveau-nés qui ont été référés en vue d'une démarche diagnostique à la suite d'un test de dépistage positif parmi les nouveau-nés qui ont participé au dépistage. Le taux de référence a été estimé entre 1,7 et 7,6 nouveau-nés pour 100 000 participants (tableau 4).

Le taux de détection correspond à la proportion de nouveau-nés atteints de la CIT-I qui ont été repérés parmi les nouveau-nés qui ont participé au dépistage. Le taux de détection a varié de 1 cas sur 17 146 à 1 cas sur 363 538 nouveau-nés (tableau 4).

La prévalence particulièrement élevée de la maladie aux Émirats arabes unis et en Allemagne s'accompagne d'un taux de référence plus élevé dans deux études [Al-Jasmi *et al.*, 2016; Schulze *et al.*, 2003], alors qu'un nombre important de résultats faux positifs a contribué aux taux de référence élevés dans trois autres études [Couce *et al.*, 2011; Niu *et al.*, 2010; Schulze *et al.*, 2003].

Tableau 4 Taux de référence et taux de détection des programmes de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la CIT-I

Études	Nombre de participants au dépistage	Taux de référence (par 100 000)	Taux de détection
Al-Jasmi <i>et al.</i> , 2016	68 583	7,3	1 : 17 146
Lund <i>et al.</i> , 2012	363 538	3,3	1 : 363 538
Couce <i>et al.</i> , 2011	210 165	7,6	1 : 210 165
Lindner <i>et al.</i> , 2011	583 553	1,7	1 : 58 355
Niu <i>et al.</i> , 2010	592 717	4,4	1 : 118 543
Frazier <i>et al.</i> , 2006	239 415	1,7	1 : 239 415
Sander <i>et al.</i> , 2003	610 000	2,8	1 : 50 833
Schulze <i>et al.</i> , 2003	250 000	7,2	1 : 41 667
Zytkowicz <i>et al.</i> , 2001	164 000	1,8	n.d.

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

Abréviation : n.d. : non déterminé.

3.3. Valeur prédictive positive, faux positifs et découvertes fortuites

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

La valeur prédictive positive correspond à la proportion des nouveau-nés orientés vers une démarche diagnostique qui sont atteints de la CIT-I (tableau 5). La valeur prédictive positive a été estimée entre 0 et 100 %. Trois études se sont démarquées avec une valeur prédictive positive supérieure à 50 %. Ces résultats ne semblent pas associés à la valeur seuil de la citrulline, à l'utilisation de marqueurs secondaires ou à la reprise du test de dépistage sur un deuxième prélèvement.

Pour l'ensemble des études, 40 des 111 patients orientés vers une démarche diagnostique se sont avérés atteints de CIT-I (36 %) (annexe E). Or, quatre études ont rapporté qu'entre 6,7 et 60 % des patients référés lors du dépistage néonatal de la CIT-I étaient atteints d'acidémie argininosuccinique (ASA) ou de la citrullinémie de type II (CIT-II) (tableau 6).

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

Étude	Nombre de participants au dépistage	Valeur prédictive positive % (IC95%)
Al-Jasmi <i>et al.</i> , 2016	68 583	80,0 (37,6 à 96,4)
Lund <i>et al.</i> , 2012 [†]	363 538	8,3 (1,5 à 35,4)
Couce <i>et al.</i> , 2011	210 165	6,3 (1,1 à 28,3)
Lindner <i>et al.</i> , 2011 [†]	583 553	100 (72,3 à 100)
Niu <i>et al.</i> , 2010	592 717	19,2 (8,5 à 37,9)
Frazier <i>et al.</i> , 2006	239 415	25,0 (4,6-69,9)*
Sander <i>et al.</i> , 2003	610 000	70,6 (46,9 à 86,7)
Schulze <i>et al.</i> , 2003 [†]	250 000	33,3 (16,3 à 56,3)
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 [†]	164 000	0 (0 à 56,2)

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

* Les auteurs ont rapporté trois faux positifs, tout en mentionnant que ce nombre de faux positifs est incertain.

† Ces programmes ont employé un ratio citrulline/arginine comme marqueur secondaire de dépistage. Lindner et ses collaborateurs [2011] et Schulze et ses collaborateurs [2003] ont eu recours en plus à un ratio orthinine/citrulline.

Abréviation : IC95% : intervalle de confiance à 95 %.

Tableau 6 Découvertes fortuites associées au dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la CIT-I

Étude	Nombre de participants au dépistage	Faux positifs	
		Total (n)	Autres EIM
Couce <i>et al.</i> , 2011	210 165	15	1 ASA (6,7 %)
Niu <i>et al.</i> , 2010	592 717	21	10 CIT-II et 1 ASA (52,4 %)
Sander <i>et al.</i> , 2003	610 000	5	3 ASA (60,0 %)
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 [†]	164 000	3	1 ASA (33,3 %)

Sigles : ASA : acidémie argininosuccinique; CIT-II : citrullinémie de type II.

Résumé

La citrulline a été utilisée comme marqueur principal du dépistage néonatal de la CIT-I. Quatre études ont aussi inclus un ratio entre la citrulline et l'arginine ou entre l'ornithine et la citrulline. Les valeurs seuils ont varié selon les études.

La sensibilité a été estimée entre 50 et 100 % et la spécificité a varié entre 99,993 et 100 %.

Le taux de référence a varié entre 1,7 et 7,6 nouveau-nés pour 100 000 participants et le taux de détection a été estimé entre 1 cas sur 17 146 et 1 sur 363 528 nouveau-nés ayant participé au dépistage.

La valeur prédictive positive a été estimée entre 0 et 100 %. Trois études se sont démarquées avec une valeur prédictive positive supérieure à 50 %, mais ces résultats ne semblent pas associés à la valeur seuil de la citrulline, à l'utilisation de marqueurs secondaires ou à la reprise du test de dépistage sur un deuxième prélèvement.

Quatre études ont rapporté qu'entre 6,7 et 60 % des patients orientés vers une démarche diagnostique en raison d'un résultat anormal au dépistage néonatal de la CIT-I étaient atteints d'ASA ou de la CIT-II.

Une grande incertitude a été observée pour certaines estimations, dont celles de la sensibilité et de la valeur prédictive positive.

4. MODALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

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

4.1. Modalités diagnostiques

Selon plusieurs organisations professionnelles et consensus d'experts, les critères diagnostiques de la CIT-I comprennent : une élévation de l'ammoniaque plasmatique, de la citrulline et de l'acide orotique urinaire ainsi qu'une diminution de l'argininosuccinate plasmatique [E-IMD, 2014; NYMAC, 2014; ACMG, 2012; Häberle *et al.*, 2012; NACB, 2009].

Une concentration élevée de citrulline est aussi associée à d'autres EIM, soit la CIT-II, l'ASA et le déficit en pyruvate carboxylase. Bien que la CIT-I et l'ASA soient associées à une élévation de l'acide orotique urinaire, la CIT-I est associée à une diminution de l'argininosuccinate, alors que l'ASA est associée à une élévation de l'argininosuccinate. La CIT-II est associée à une concentration en arginine normale ou élevée ainsi qu'à des niveaux élevés d'alpha-fœtoprotéine, de méthionine et de tyrosine (annexe F).

L'analyse de la séquence du gène *ASS1* est recommandée par certaines organisations pour confirmer le diagnostic de la CIT-I et exclure celui de la CIT-II [E-IMD, 2014; NYMAC, 2014; Häberle *et al.*, 2012]. De façon alternative, ou en cas d'incertitude quant à la pathogénicité des variants observés, l'activité des enzymes du cycle de l'urée peut être analysée sur des fibroblastes du patient [NYMAC, 2014; NACB, 2009].

4.2. Modalités thérapeutiques

Traitement en phase symptomatique aigüe

Selon des lignes directrices pour le traitement des maladies du cycle de l'urée, dans les cas d'épisodes aigus de décompensation métabolique, un traitement doit être rapidement instauré pour normaliser les niveaux d'ammoniaque plasmatique, renverser le catabolisme métabolique et réduire le risque de séquelles permanentes :

- administration intraveineuse d'une solution de glucose ou alimentation orale sans protéines;
- traitement avec des agents épurateurs d'azote et de la L-arginine qui permettraient de réduire la concentration d'ammoniaque;
- hémodialyse ou hémodiafiltration en cas d'encéphalopathie significative, d'une maladie précoce (jour 1 ou 2 postnatal) ou lorsque le niveau d'ammoniaque ne diminue pas malgré les traitements [Häberle *et al.*, 2012].

Traitement et suivi à long terme

Le traitement à long terme dépend de la sévérité de la maladie et de l'âge du patient.

Il peut inclure :

- un suivi sans aucun traitement pour les patients asymptomatiques ou à faible risque de décompensation;
- un traitement ponctuel ou permanent constitué d'une diète faible en protéines, supplémentée ou non avec des agents épurateurs d'azote et d'autres suppléments alimentaires dans les situations associées à un risque élevé de décompensation;
- une transplantation hépatique pour les patients atteints de la forme néonatale, avec des niveaux d'ammoniaque mal contrôlés ou chez qui la qualité de vie est faible. Il s'agit du seul traitement curatif de la CIT-I [Saudubray *et al.*, 2016; Häberle *et al.*, 2012].

Pour les patients atteints de maladies du cycle de l'urée, un suivi nutritionnel, biochimique et clinique régulier est recommandé pour favoriser un développement normal et limiter les épisodes d'hyperammoniémie et les séquelles permanentes. L'intervalle du suivi est individualisé selon l'âge, la croissance, la sévérité de l'atteinte et la stabilité métabolique [Häberle *et al.*, 2012]. Des échographies abdominales devraient faire partie du suivi périodique [Häberle *et al.*, 2019].

Un suivi psychologique du patient et de sa famille est recommandé pour évaluer le déclin des fonctions cognitives et neuropsychologiques du patient et pour soutenir le patient et sa famille face au stress et à l'anxiété [Häberle *et al.*, 2012].

Résumé

Les marqueurs diagnostiques de la CIT-I sont une élévation de l'ammoniaque, de la citrulline plasmatique et de l'acide orotique urinaire ainsi qu'une diminution de l'argininosuccinate plasmatique.

Le traitement à long terme peut inclure une diète faible en contenu protéique supplémentée avec des agents épurateurs d'azote ou une transplantation hépatique.

5. EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL

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

Les études comparatives de Landau et ses collaborateurs [2017] et de Posset et ses collaborateurs [2016] ont permis de recueillir des données sur la morbidité et la mortalité chez les patients atteints de la forme néonatale et tardive de la CIT-I [Landau *et al.*, 2017; Posset *et al.*, 2016]. Rüegger et ses collaborateurs [2014] ont quant à eux inclus des patients atteints de la forme tardive ou avec une présentation atypique de la maladie.

Deux de ces études ont effectué des analyses statistiques [Posset *et al.*, 2016; Rüegger *et al.*, 2014]. La portée de leurs résultats demeure limitée par le faible nombre de patients, les différences d'âge entre les groupes et la durée limitée du suivi. Par ailleurs, certaines études ont fourni peu de précisions sur la prise en charge des patients, la proportion des patients asymptomatiques et des patients atteints de la forme néonatale ou tardive.

5.1. Mortalité

Landau et ses collaborateurs [2017] ont révisé les dossiers de onze patients d'un établissement de santé américain. Les patients repérés cliniquement ont reçu leur diagnostic au cours de la période précédant l'implantation du dépistage néonatal ou venaient d'États qui ne l'avaient pas implanté. Les auteurs n'ont recensé aucun décès dans le groupe de patients repérés par dépistage néonatal ($n = 5$), ni dans celui des patients repérés cliniquement ($n = 6$).

5.2. Développement moteur et cognitif

Posset et ses collaborateurs [2016] ont évalué si le dépistage néonatal favorisait un meilleur pronostic chez 69 patients atteints de CIT-I inscrits au registre E-IMD. Ils ont comparé la proportion de patients qui présentaient des troubles du mouvement ou des retards du développement parmi les patients repérés par dépistage néonatal à celle des patients repérés cliniquement (tableau 7). Aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée, mais une tendance (valeur de p entre 0,05 et 0,1) a été décrite en ce qui a trait au retard de développement. Celui-ci a été plus souvent observé chez les patients repérés par dépistage néonatal que chez ceux repérés cliniquement.

Tableau 7 Troubles du mouvement et retard de développement chez les patients atteints de CIT-I

Mode de repérage des patients	Patients évalués	Retard de développement*		Troubles du mouvement†	
		Absence de symptômes n (%)	Présence de symptômes n (%)	Absence de symptômes n (%)	Présence de symptômes n (%)
Dépistage néonatal	6 ‡	3 (50)	3 (50)	6 (100)	0
Clinique	59 ou 62‡	49 (83)	10 (17)	49 (79) [7,6 ans]‡	13 (21) [8,3 ans]§
Rapport de cotes (IC95%)		0,21 (0,04 à 1,13); p = 0,068		3,55 (0,38 à 473,21); p = 0,321	

Données tirées de Posset et ses collaborateurs [2016].

* Les auteurs n'ont pas spécifié les paramètres examinés.

† Les troubles du mouvement incluent la dystonie, la spasticité, l'ataxie et la chorée.

‡ L'âge médian à la dernière visite est de 1,2 an (n = 6) pour les patients ayant participé au dépistage néonatal et de 7,6 ans (n = 49) pour les patients repérés cliniquement.

§ Âge médian au moment de l'apparition des symptômes.

Abréviation : IC95% : intervalle de confiance à 95 %; n : nombre.

Landau et ses collaborateurs [2017] n'ont pas rapporté de maladie sévère⁶ chez cinq patients repérés par dépistage néonatal comparativement à trois maladies sévères chez six patients repérés cliniquement (tableau 8). De plus, l'indépendance fonctionnelle a été estimée à 100 % chez les patients repérés par dépistage néonatal et à 33 % chez ceux repérés cliniquement. Selon les auteurs, le dépistage néonatal ne garantit pas que tous les enfants atteindront leur pleine capacité sur le plan cognitif.

Tableau 8 Évolution des patients atteints de CIT-I

Mode de repérage	Maladie sévère % (n)	QI moyenne ± écart type (n)	Indépendance fonctionnelle % (n)
Dépistage néonatal	0 (0/5)	93 ± 10 (5)	100 (8/8*)
Clinique	50 (3/6)	72 ± 26 (6)	33 (2/6)

Données tirées de Landau et ses collaborateurs [2017].

* Il semble y avoir une erreur dans le nombre de cas rapportés, puisque les auteurs ont mentionné dans les autres tableaux et résultats de la publication que cinq patients avaient été repérés par dépistage néonatal.

Abréviations : n : nombre; QI : quotient intellectuel.

Rüegger et ses collaborateurs [2014] ont mené une étude dans 20 établissements européens sur l'état de santé de 43 patients atteints de la forme tardive ou d'une forme atypique de la CIT-I. Ils ont rapporté significativement moins de patients symptomatiques dans le groupe repéré par le dépistage néonatal par rapport au groupe repéré cliniquement, par des antécédents familiaux ou par diagnostic prénatal (tableau 9). Parmi

⁶ La maladie a été jugée sévère en présence de déficience intellectuelle, de troubles du mouvement, d'insuffisance hépatique ou de recours à une transplantation hépatique, ou encore d'un décès.

les patients qui ont participé au dépistage néonatal, 18 % ont subi un épisode d'hyperammoniémie, alors que cette proportion a été de 57 % dans le second groupe. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes quant à la présence d'une déficience intellectuelle ou d'un retard de développement, mais une tendance (valeur de p entre 0,05 et 0,1) a été observée en faveur du groupe qui a participé au dépistage. Les auteurs ont mentionné que de l'information supplémentaire sur l'état neurologique des patients atteints d'une maladie du cycle de l'urée serait nécessaire avant de conclure quant à l'efficacité du dépistage néonatal.

Tableau 9 Déficience intellectuelle et retard de développement

Mode de repérage des patients	Patients symptomatiques n (%)	Déficience intellectuelle - retard de développement n (%)
Dépistage néonatal (n = 28)	5 (18)	2 (7)
Absence de dépistage néonatal* (n = 14-15 [†])	9 (64)	4 (29) ou 5 (33) [†]
χ^2 (Ddl = 1)	9,05; p = 0,003	3,5; p = 0,061

Données tirées de Rüegger et ses collaborateurs [2014].

* Ces patients ont été identifiés suivant l'apparition de symptômes, à la suite d'un diagnostic prénatal ou en raison d'antécédents familiaux.

† Une discordance dans la publication ne permet pas de déterminer quelle valeur est exacte.

Abréviations : Ddl : degré de liberté du test Chi carré; n : nombre; χ^2 : test de Chi carré.

Résumé

Le nombre de patients, les différences d'âge entre les groupes, la courte durée du suivi, le manque de précision relativement à la prise en charge, la proportion des patients asymptomatiques et la forme de l'atteinte ont limité l'interprétation et la portée des résultats.

Aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée dans deux études en ce qui a trait à la proportion de patients avec retard de développement ou déficience intellectuelle, alors que les tendances observées ont favorisé soit l'un ou l'autre des groupes selon les études.

Aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée entre les groupes quant à l'occurrence des troubles du mouvement, selon une étude.

6. INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL

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

Plusieurs enjeux éthiques associés au dépistage néonatal ont été soulevés par différents auteurs [Kelly *et al.*, 2016; Hayeems *et al.*, 2015; Taylor-Phillips *et al.*, 2014]. Certains de ces enjeux touchent le contexte dans lequel le dépistage néonatal est fait et les raisons qui ont mené au dépistage d'une condition. D'autres enjeux concernent directement les familles qui reçoivent un résultat anormal au dépistage. Selon les données disponibles, les enjeux principaux du dépistage de la CIT-I seraient le nombre élevé de faux positifs et la détection de formes bénignes de la maladie puisqu'une partie des patients avec des formes tardives pourraient demeurer asymptomatiques. L'utilisation du marqueur citrulline lors du dépistage néonatal sanguin de la CIT-I peut aussi entraîner la détection d'autres maladies secondaires, comme la CIT-II, l'ASA et le déficit en pyruvate carboxylase.

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

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

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

Résumé

Aucune étude comparative n'a été recensée relativement à l'innocuité du dépistage néonatal de la CIT-I.

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

7. STATUT DU DÉPISTAGE NÉONATAL DANS LES PAYS INDUSTRIALISÉS

Aux États-Unis, l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [2006] a inclus la CIT-I dans la liste des maladies primaires recommandées. Quarante-neuf des 50 États américains l'ont inscrite à leur programme ou sont en voie de le faire. D'autres pays, dont l'Australie et certains pays européens, ont également intégré la CIT-I à leur programme de dépistage néonatal [Therrell *et al.*, 2015; UK NSC, 2014]. L'intégration de la CIT-I aux programmes de dépistage ne fait toutefois pas l'unanimité. En Europe, l'European Union Network of Experts on Newborn Screening (EUNENBS) et le National Screening Committee du Royaume-Uni (UK NSC) n'ont pas recommandé son inclusion au programme de dépistage néonatal [UK NSC, 2014; Burgard *et al.*, 2012]. Au Canada, la CIT-I faisait partie du programme de dépistage néonatal de six provinces ou territoires en septembre 2015 [CORD, 2015; INESSS, 2013].

Quelques avis, publiés depuis 2000, ont évalué la pertinence du dépistage néonatal de la CIT-I. Ces avis peuvent inclure des prises de position par les autorités responsables du dépistage néonatal, des associations professionnelles ou des agences d'évaluation des technologies. Le tableau 10 résume les principaux enjeux soulevés par les organisations qui n'ont pas recommandé l'inclusion de la CIT-I, dont le manque de données sur l'incidence de la maladie et l'efficacité des traitements, la proportion élevée de faux positifs ainsi que la difficulté à obtenir les résultats du dépistage en temps opportun pour les patients atteints de la forme néonatale. Le tableau 11 présente les arguments soulevés par les organisations qui ont appuyé l'ajout de la CIT-I, de même que les enjeux soulevés dans ces avis. Ces arguments incluent notamment la disponibilité de traitements. La méthodologie employée par l'ACMG [2006] pour élaborer ces recommandations a été critiquée, notamment à cause du manque de preuves que les bénéfices d'un dépistage néonatal de certaines EIM surpassaient les risques pour les individus et les familles [Moyer *et al.*, 2008; The President's Council on Bioethics, 2008; Botkin *et al.*, 2006]. En 2009, Dietzen et ses collaborateurs de la National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) ont accordé le niveau B-III⁷ à l'évolution clinique résultant d'un diagnostic précoce des cas de CIT-I repérés par le dépistage néonatal [Dietzen *et al.*, 2009].

⁷ Force de la recommandation **B** : Le NACB recommande le dépistage néonatal, sur la base d'au moins quelques éléments de preuve indiquant que le dépistage améliore des issues cliniques importantes, et il conclut que les avantages surpassent les inconvénients. Qualité de la preuve **III** : En général, les preuves sont insuffisantes pour évaluer les effets sur la santé en raison du nombre limité d'études ou de leur puissance insuffisante, de défauts importants de conception ou de conduite des études, de lacunes dans la chaîne de preuves ou de manque d'information.

Tableau 10 Avis en défaveur du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la CIT-I

Organisation, pays	Argumentaire contre le dépistage
Health Council of the Netherlands, Pays-Bas [HCN, 2015]	• Absence de preuve de bénéfices cliniques
UK National Screening Committee, Royaume-Uni [UK NSC, 2014]	• Taux élevé de faux positifs • Résultats de dépistage disponibles après l'apparition des symptômes chez les patients atteints de la forme néonatale • Incertitude à propos des données épidémiologiques et du bénéfice du dépistage chez les patients atteints de la forme tardive

Tableau 11 Avis en faveur du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la CIT-I

Organisation (référence)	Pays	Argument pour le dépistage	Enjeux du dépistage
Avis sur plusieurs EIM sans argumentaire associé à chacune			
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux [INESSS, 2013] Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé [AETMIS, 2009]	Canada (Québec)	- Dépistage néonatal jugé pertinent à la suite d'une analyse de décision multicritères selon l'outil EVIDEM - Dépistage par MS/MS de la CIT-I recommandé dans la 2^e vague d'implantation - Équilibre entre les avantages et les inconvénients en faveur du dépistage néonatal des EIM	- Peu d'information sur l'incidence réelle des maladies - Détection concomitante de maladies non ciblées - Résultats du dépistage qui pourraient ne pas être disponibles en temps opportun - Peu de données sont disponibles sur l'efficacité des traitements, et les risques de complications demeurent importants.
Avis sur plusieurs EIM avec un argumentaire pour chacune			
American College of Medical Genetics and Genomics [ACMG, 2006]	États-Unis	À la suite de l'utilisation d'un système de notation qui intègre des avis d'expert et des données scientifiques, le score obtenu pour cette EIM était supérieur au seuil choisi pour recommander le dépistage.	Base de données centralisée nécessaire à l'évaluation longitudinale du programme par maladie

Sigles, acronyme et abréviations : CIT-I : citrullinémie de type I; EIM : erreur innée du métabolisme; EVIDEM : *Evidence and Value: Impact on DEcision Making*; PQDNSU : Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire.

Résumé

En dehors des États-Unis, quelques pays et provinces canadiennes offrent le dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la CIT-I.

Quelques avis n'ont pas recommandé ce dépistage, notamment en raison de la difficulté à obtenir les résultats du dépistage en temps opportun pour les patients atteints de la forme néonatale, du nombre élevé de faux positifs et du peu de bénéfices cliniques démontrés, alors que d'autres avis ont recommandé ce dépistage, principalement en raison de la disponibilité des traitements.

DISCUSSION

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

Problématique de santé de la CIT-I

La CIT-I est une maladie du cycle de l'urée. Au Québec, entre 1973 et 2007, cinq cas ont été repérés par le dépistage urinaire [Auray-Blais *et al.*, 2007]. Selon les experts du comité consultatif, près d'une dizaine de patients québécois seraient actuellement traités ou suivis au Québec, dont la majorité sont des adolescents ou des adultes. Deux patients, un enfant et un adulte, étaient inscrits au PAQTMMH selon le rapport annuel de 2016-2017 [PAQTMMH, 2017].

Il existe deux formes de la maladie : la forme néonatale touche près de 60 % des patients et la forme tardive peut se déclarer jusqu'à l'âge adulte. Les modalités diagnostiques de la CIT-I sont reconnues par diverses organisations professionnelles et reposent sur le profil quantitatif d'acides aminés plasmatiques et urinaires. Dans certains cas, le diagnostic pourrait être confirmé par l'identification de variants génétiques pathogènes dans le gène *ASS1*. Certaines associations ont été suggérées entre le génotype et le moment de l'apparition des symptômes.

La forme néonatale de la maladie est plus sévère que la forme tardive et résulterait de l'absence d'activité de l'*ASS1*. Près de 60 % des patients atteints de la forme néonatale présentent une décompensation métabolique au cours de la première semaine de vie. Les symptômes neurologiques initiaux peuvent apparaître sous la forme d'un épisode de décompensation métabolique ou à la suite d'une hyperammoniémie chronique. Les experts du comité consultatif ont mentionné que les manifestations cliniques chez les patients québécois sont moins sévères que celles décrites dans la littérature scientifique. Ils ont également souligné que les formes néonatales sévères pourraient être sous-diagnostiquées au Québec même si, depuis plusieurs années, les coroners demandent une investigation métabolique en cas de décès précoce inexpliqué. Dans une revue systématique, Van Rijt et ses collaborateurs [2016] ont mentionné que des études rétrospectives ont permis

d'évaluer qu'entre 0,9 et 6 % des cas de syndrome de mort subite du nourrisson impliquent des EIM. Les auteurs ont recensé trois publications qui identifient la CIT-I comme cause de décès dans des cas attribués au syndrome de mort subite du nourrisson.

Les résultats du test de dépistage doivent être disponibles en temps opportun pour permettre une prise en charge précoce. Au Québec, les résultats du dépistage néonatal sanguin par MS/MS sont habituellement disponibles lorsque le nouveau-né a entre 10 et 13 jours. Chez les patients atteints de la forme néonatale, dont les symptômes apparaissent généralement autour de 2 jours de vie, les résultats du dépistage sont souvent obtenus après le début de l'épisode de décompensation métabolique par opposition aux patients atteints de la forme tardive chez qui la maladie se manifeste à un âge médian de un an. Par conséquent, les résultats du test de dépistage ne sont pas obtenus en temps opportun pour la majorité des enfants atteints de la forme néonatale de la CIT-I. Or, le délai médian entre l'apparition des symptômes et le moment du diagnostic des patients atteints de la forme tardive de la CIT-I a varié entre 8 et 15 jours, mais il pourrait aller jusqu'à 1 an. Ainsi, le dépistage néonatal pourrait réduire le délai entre l'apparition des symptômes et la confirmation diagnostique pour une partie des patients atteints de la forme tardive.

Selon des lignes directrices portant sur le traitement des maladies du cycle de l'urée, le traitement à long terme, tout comme celui des épisodes aigus de décompensation, vise à réduire le niveau d'ammoniaque sanguin. Il peut inclure une diète pauvre en protéines combinée à des agents de chélation et à des suppléments qui favorisent l'élimination des produits azotés et comblent les déficits causés par la diète et les médicaments. Un traitement alternatif et curatif de la CIT-I est la transplantation hépatique, mais les experts du comité consultatif ont souligné que celle-ci n'est pas un mode de traitement auquel on a fréquemment recours au Québec.

L'évolution du traitement diététique, des médicaments et des suppléments disponibles au cours des 35 dernières années ne s'est pas traduite par une meilleure survie chez les patients atteints de la forme néonatale, selon les auteurs d'une revue systématique [Burgard *et al.*, 2016]. De plus, le traitement ne garantit pas la stabilité métabolique, puisque plus de la moitié des patients atteints de la forme néonatale subissent au moins un épisode additionnel d'hyperammoniémie dans l'année suivant le diagnostic. L'accumulation des séquelles associées à la récurrence des épisodes de décompensation mène à une déficience intellectuelle de légère à profonde dans 70 % des cas après l'âge de 4 ans.

Le pronostic des patients atteints de la forme tardive est variable. Environ 16 % d'entre eux présentent un retard de développement et jusqu'à 30 % pourraient développer une déficience intellectuelle ou des séquelles neurologiques, alors que d'autres patients demeurent asymptomatiques. Il n'est toutefois pas possible d'identifier les patients qui demeureront asymptomatiques. Cela soulève des questionnements au sujet de la prise en charge et du moment propice pour débiter le traitement ainsi que des préoccupations quant au possible surdiagnostic lié au dépistage néonatal et aux tests et traitements inutiles qui en découlent.

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

McHugh et ses collaborateurs [2011] ont suggéré l'uniformisation de la valeur du seuil de la citrulline à 40 $\mu\text{mol/l}$ dans le cadre de la collaboration internationale *Region 4 Genetics Collaborative Project*. Cette valeur est plus faible que celle employée par sept des neuf études repérées pour évaluer la performance du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la CIT-I. Concernant les indicateurs de performance du test de dépistage, la sensibilité a varié entre 50 et 100 % et la spécificité a été estimée égale ou supérieure à 99,993 %. L'ajout ou le retrait d'un résultat vrai positif ou faux négatif a un effet important sur ces estimations. Le repérage d'un résultat faux négatif dans une étude a d'ailleurs réduit la sensibilité du test à 50 % [Lund *et al.*, 2012]. De plus, la valeur prédictive positive du test de dépistage a varié entre 0 et 100 % selon les études. La rareté de la maladie et la faible taille des populations ont contribué aux grands intervalles de confiance, surtout pour la sensibilité et la valeur prédictive positive, ce qui limite l'interprétation de ces indicateurs de performance. Certains experts du comité consultatif sont d'ailleurs préoccupés par les larges intervalles de confiance estimés dans les études de programme retenues, alors que la valeur prédictive positive du test de dépistage de la CIT-I en Ontario semble rassurante (20 % en 2015 selon le rapport annuel [NSO, 2016]).

En plus d'être associée au dépistage de la CIT-I, une élévation de la citrulline plasmatique est associée à la détection de cas d'ASA et de CIT-II. Ces maladies ont représenté jusqu'à 60 % des résultats faux positifs détectés dans les études retenues. Certaines études ont eu recours à des ratios entre la citrulline et l'arginine ou l'ornithine et la citrulline, mais sans effet favorable apparent sur les indicateurs de performance. Selon les experts, il est difficile de dire si ces options pourraient réduire ou non les résultats faux positifs. Au Québec, l'ASA fait partie du programme de dépistage sanguin depuis septembre 2018, alors qu'une évaluation de la pertinence du dépistage sanguin par MS/MS de la CIT-II est en cours. Le marqueur principal du dépistage néonatal de l'ASA est une augmentation de l'acide argininosuccinique. Si ce dernier est élevé, un examen de ratios et de la concentration de la citrulline permet de compléter l'analyse avant l'orientation vers la démarche diagnostique. Dans le contexte actuel au Québec, des cas de CIT-I pourraient être repérés, de façon secondaire, par une élévation de l'acide argininosuccinique lors du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de l'ASA.

Efficacité et innocuité du dépistage de la CIT-I

Les données relatives à l'évaluation de l'efficacité du dépistage néonatal en termes de morbidité proviennent de trois études comparatives comptant de petits groupes de patients de registres internationaux ou de séries de cas. Aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée entre les deux groupes en ce qui a trait aux troubles du mouvement, au retard de développement ou à la déficience intellectuelle. Une étude a rapporté une tendance accrue de retard de développement chez les patients repérés par le dépistage néonatal, alors qu'une seconde étude a rapporté une tendance accrue de déficience intellectuelle et de

retard de développement chez les patients repérés cliniquement. Une sous-représentation possible des cas néonataux, aussi bien parmi les patients repérés cliniquement que par dépistage, et une surreprésentation de cas asymptomatiques dans les groupes de patients qui ont participé au dépistage néonatal pourraient limiter l'interprétation des résultats. Des études menées auprès d'un nombre plus important de patients et avec un suivi prolongé seraient nécessaires pour se prononcer sur l'efficacité du dépistage néonatal de la CIT-I.

Statut du dépistage néonatal dans les pays industrialisés

Au Canada, le dépistage néonatal de la CIT-I est offert dans six provinces (y compris le Québec) et trois territoires. Les recommandations quant à l'intégration de la CIT-I aux programmes de dépistage néonatal sont divergentes selon les régions. L'ACMG [2006] a recommandé l'inclusion de la CIT-I au dépistage néonatal aux États-Unis en tant que condition primaire, alors qu'en Europe l'EUNENBS n'a pas suggéré son inclusion [Burgard *et al.*, 2011]. Les organisations en ETMIS et certains États qui favorisent l'exclusion de la CIT-I ont évoqué les incertitudes quant à la prévalence de la CIT-I et des préoccupations par rapport à la proportion de faux positifs, à la difficulté à obtenir les résultats du dépistage en temps opportun et à l'efficacité du dépistage. À l'inverse, les arguments mis de l'avant en faveur de l'introduction du dépistage de la CIT-I incluaient l'accessibilité à un traitement.

Les enjeux éthiques du dépistage néonatal de la CIT-I incluent notamment l'existence de cas asymptomatiques. Sur l'ensemble des patients atteints de CIT-I repérés par dépistage néonatal, près du quart pourraient demeurer asymptomatiques, du moins jusqu'à un âge moyen de 9 ans. Dans la majorité des études, une proportion variable des sujets sont traités et la période d'observation est limitée, ce qui complique l'estimation de cette proportion. Le dépistage des cas asymptomatiques pourrait entraîner des préjudices à l'enfant et à sa famille sous la forme de stress, de dépression, d'anxiété, d'altération de la relation parents-enfants ainsi que des préoccupations relatives à la santé de l'enfant et à son avenir [Taylor-Phillips *et al.*, 2014].

La majorité des membres du comité consultatif se sont prononcés en défaveur du dépistage néonatal de la CIT-I, principalement parce que les résultats du dépistage n'arrivent pas en temps opportun pour la forme néonatale sévère de la maladie et que l'efficacité de l'intervention précoce n'est pas démontrée. Une minorité d'entre eux ont hésité à se ranger au même avis, notamment en raison d'un possible bénéfice associé à une prise en charge précoce pour une minorité de patients. Un enjeu de cohérence a été soulevé par les experts concernant la décision ministérielle de transférer sur la plateforme sanguine l'ASA, puisqu'à leur avis le pronostic demeurerait également peu favorable pour cette maladie malgré les interventions.

DÉLIBÉRATION ET RECOMMANDATION

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

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

Au cours du processus délibératif, en accord avec les membres du comité consultatif, les membres du Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques ont souligné le fait qu'il n'est pas possible de prévoir l'évolution clinique des patients atteints de CIT-I. De plus, une partie de ces patients demeureraient asymptomatiques, ce qui pourrait mener à du surtraitement. Ils ont aussi soulevé le manque de preuves scientifiques relatives à l'efficacité du dépistage néonatal et du traitement précoce, qui ne semblent pas améliorer le pronostic de la maladie à moyen et à long terme pour la majorité des enfants atteints d'une forme néonatale. Le pronostic est également peu favorable pour une partie des enfants atteints d'une forme tardive de la CIT-I. Par ailleurs, certains membres du comité sont préoccupés par le fait que les résultats du test de dépistage néonatal sanguin de la CIT-I seraient obtenus trop tard pour la majorité des cas néonataux sévères.

Certains membres du comité sont également préoccupés par la détection de maladies secondaires associées au dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la CIT-I, dont la CIT-II et l'ASA. Le fait que cette dernière est actuellement incluse sur la plateforme sanguine du dépistage néonatal pourrait mener à la détection de certains cas de CIT-I, d'autant plus que l'ajout d'un marqueur additionnel, soit l'acide orotique, est en cours d'évaluation. Dans cette optique, les membres du comité ont insisté sur le fait que le laboratoire fiduciaire doit privilégier un protocole qui cible les maladies spécifiques au programme et réduit le plus possible les résultats faux positifs et les découvertes fortuites. En outre, ils sont préoccupés par les processus et critères utilisés pour procéder à la référence des patients en cas de découverte fortuite.

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

- La CIT-I est une maladie rare avec une prévalence de 1 cas sur près de 500 000 naissances au Québec.
- Les manifestations cliniques sont variables et le pronostic sous traitement est moins favorable pour la forme néonatale que pour la forme tardive.
- Une proportion indéterminée de patients atteints de la forme tardive de la CIT-I demeureront asymptomatiques toute leur vie.
- Les résultats du dépistage néonatal ne sont pas obtenus en temps opportun pour la majorité des enfants atteints d'une forme néonatale de la maladie, soit approximativement 50 % de tous les patients.
- L'incertitude entourant les valeurs de sensibilité et de valeur prédictive positive est très importante, notamment en raison de la faible incidence de la maladie.
- Les données sont limitées concernant l'efficacité du traitement, qui varie selon la forme de la maladie et les symptômes. Les protocoles pour le traitement en phase aiguë semblent faire consensus, mais le traitement à long terme ne semble pas prévenir l'évolution de la maladie.
- L'efficacité du dépistage néonatal de la CIT-I n'a pas été démontrée.
- Les enjeux éthiques en lien avec le dépistage néonatal résultent notamment du risque de faux positifs et de la détection de formes bénignes de la CIT-I.

Au terme des échanges délibératifs, les membres du Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques se sont positionnés unanimement en défaveur du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la CIT-I, principalement en raison de l'absence de preuves d'un bénéfice clinique, de la rareté de la maladie et de l'obtention trop tardive des résultats du dépistage pour les formes sévères.

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

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

RÉFÉRENCES

- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). La pertinence du dépistage néonatal urinaire des erreurs innées du métabolisme réalisé au Québec. Rapport rédigé par Jolianne Renaud et Pierre Dagenais. Montréal, Qc : AETMIS; 2009. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/AETMIS/Rapports/Depistage/ETMIS2009_Vol5_No1.pdf.
- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). La spectrométrie de masse en tandem et le dépistage néonatal sanguin au Québec : rapport sommaire. Rapport rédigé par Héla Makni, Carole St-Hilaire, Laura Robb, Kathy Larouche et Ingeborg Blancquaert. Montréal, Qc : AETMIS; 2007. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/AETMIS/Rapports/DepistageGenetique/ETMIS2007_Vol.3_No3.pdf.
- Ah Mew N, Simpson KL, Gropman AL, Lanpher BC, Chapman KA, Summar ML. Urea cycle disorders overview. Dans : Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., réd. GeneReviews®. Seattle, WA : University of Washington; 2017. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217>.
- Ah Mew N, Krivitzky L, McCarter R, Batshaw M, Tuchman M. Clinical outcomes of neonatal onset proximal versus distal urea cycle disorders do not differ. J Pediatr 2013;162(2):324-9.e1.
- Al-Jasmi FA, Al-Shamsi A, Hertecant JL, Al-Hamad SM, Souid AK. Inborn errors of metabolism in the United Arab Emirates: Disorders detected by newborn screening (2011-2014). JIMD Rep 2016;28:127-35.
- American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Increased citrulline. Amino aciduria/Urea cycle disorder. Newborn Screening ACT Sheet. Bethesda, MD : ACMG; 2012. Disponible à : <https://www.acmg.net/PDFLibrary/Citrullinemia.pdf>.
- American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Newborn screening: Toward a uniform screening panel and system. Genet Med 2006;8(Suppl 1):1S-252S.
- Auray-Blais C, Cyr D, Drouin R. Quebec neonatal mass urinary screening programme: From micromolecules to macromolecules. J Inherit Metab Dis 2007;30(4):515-21.
- Botkin JR, Clayton EW, Fost NC, Burke W, Murray TH, Baily MA, et al. Newborn screening technology: Proceed with caution. Pediatrics 2006;117(5):1793-9.
- Burgard P, Kolker S, Haege G, Lindner M, Hoffmann GF. Neonatal mortality and outcome at the end of the first year of life in early onset urea cycle disorders—Review and meta-analysis of observational studies published over more than 35 years. J Inherit Metab Dis 2016;39(2):219-29.
- Burgard P, Rupp K, Lindner M, Haege G, Rigter T, Weinreich SS, et al. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 2 – From screening laboratory results to treatment, follow-up and quality assurance. J Inherit Metab Dis 2012;35(4):613-25.

- Burgard P, Cornel M, Di Filippo F, Haege G, Hoffmann GF, Lindner M, et al. Short Executive Summary of the Report on the practices of newborn screening for rare disorders implemented in Member States of the European Union, Candidate, Potential Candidate and EFTA Countries. EU Network of Experts on Newborn Screening (EUNENBS); 2011. Disponible à : <http://www.isns-neoscreening.org/wp-content/uploads/2016/06/Summary20111018.pdf>.
- Canadian Organization for Rare Disorders (CORD). Newborn Screening in Canada Status Report. Toronto, ON : CORD; 2015. Disponible à : <https://www.raredisorders.ca/content/uploads/Canada-NBS-status-updated-Sept.-3-2015.pdf>.
- 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.
- 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.
- Dietzen DJ, Rinaldo P, Whitley RJ, Rhead WJ, Hannon WH, Garg UC, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Follow-up testing for metabolic disease identified by expanded newborn screening using tandem mass spectrometry; executive summary. *Clin Chem* 2009;55(9):1615-26.
- European registry and network for Intoxication type Metabolic Disease (E-IMD). Urea cycle disorders: Quick reference guide. Lille, France : E-IMD; 2014. Disponible à : [https://www.e-imd.org/files/medias/files/recommendations/UCD%20guideline Quick%20reference%20guide 201408.pdf](https://www.e-imd.org/files/medias/files/recommendations/UCD%20guideline%20Quick%20reference%20guide%20201408.pdf).
- 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.
- Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Karall D, Lindner M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J Inherit Metab Dis* 2019 [Epub ahead of print].
- Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:32.
- Hayeems RZ, Miller FA, Bombard Y, Avar D, Carroll J, Wilson B, et al. Expectations and values about expanded newborn screening: A public engagement study. *Health Expect* 2015;18(3):419-29.
- Health Council of the Netherlands (HCN). Neonatal screening: New recommendations. La Haye, Pays-Bas : HCN; 2015. Disponible à : <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2015/04/08/neonatal-screening-new-recommendations>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Glossaire en ETS [site Web]. Québec, Qc : INESSS; 2018. Disponible à : <http://htaglossary.net/Accueil> (consulté le 20 juin 2018).

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Pertinence d'élargir le programme de dépistage néonatal sanguin au Québec. Rapport rédigé par Brigitte Côté et Cathy Gosselin. Québec, Qc : INESSS; 2013. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Genetique/INESSS_Depistage_neonatal_sanguin.pdf.
- Janwadkar A, Shirole N, Nagral A, Bakshi R, Vasanth S, Bagde A, et al. Citrullinemia type 1: Behavioral improvement with late liver transplantation. *Indian J Pediatr* 2019;86(7):639-41.
- Kasper DC, Ratschmann R, Metz TF, Mechtler TP, Möslinger D, Konstantopoulou V, et al. The national Austrian newborn screening program – Eight years experience with mass spectrometry. Past, present, and future goals. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122(21-22):607-13.
- Kelly N, Makarem DC, Wasserstein MP. Screening of newborns for disorders with high benefit-risk ratios should be mandatory. *J Law Med Ethics* 2016;44(2):231-40.
- Keskinen P, Siitonen A, Salo M. Hereditary urea cycle diseases in Finland. *Acta Paediatr* 2008;97(10):1412-9.
- Kolker S, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, Lund AM, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: The initial presentation. *J Inherit Metab Dis* 2015;38(6):1041-57.
- Kose E, Unal O, Bulbul S, Gunduz M, Häberle J, Arslan N. Identification of three novel mutations in fourteen patients with citrullinemia type 1. *Clin Biochem* 2017;50(12):686-9.
- La Marca G, Malvagias 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.
- Landau YE, Waisbren SE, Chan LM, Levy HL. Long-term outcome of expanded newborn screening at Boston Children's Hospital: Benefits and challenges in defining true disease. *J Inherit Metab Dis* 2017;40(2):209-18.
- Lee BH, Kim YM, Heo SH, Kim GH, Choi IH, Lee BS, et al. High prevalence of neonatal presentation in Korean patients with citrullinemia type 1, and their shared mutations. *Mol Genet Metab* 2013;108(1):18-24.
- 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.
- Lund AM, Hougaard DM, Simonsen H, Andresen BS, Christensen M, Duno M, et al. Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland — Experience and development of a routine program for expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* 2012;107(3):281-93.
- Mak CM, Lee HC, Chan AY, Lam CW. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: Review and update. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2013;50(6):142-62.

- Martin-Hernandez E, Aldamiz-Echevarria L, Castejon-Ponce E, Pedron-Giner C, Couce ML, Serrano-Nieto J, et al. Urea cycle disorders in Spain: An observational, cross-sectional and multicentric study of 104 cases. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:187.
- McHugh D, Cameron CA, Abdenur JE, Abdulrahman M, Adair O, Al Nuaimi SA, et al. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: A worldwide collaborative project. *Genet Med* 2011;13(3):230-54.
- Mayo Clinic. Amino Acids, Quantitative, Plasma [site Web]. Rochester, MN : Mayo Clinic Laboratories; 2018. Disponible à : <https://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/9265>.
- Millington DS. Newborn screening for metabolic diseases. *American Scientist* 2002;90(1):40-7.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire – Cadre de référence. Québec, Qc : MSSS; 2018. Disponible à : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000293>.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire – Cadre de référence. Québec, Qc : MSSS; 2016. Disponible à : https://www.bibliotheque.assnat.qc.ca/DepotNumerique_v2/AffichageFichier.aspx?i_df=158258.
- Moyer VA, Calonge N, Teutsch SM, Botkin JR. Expanding newborn screening: Process, policy, and priorities. *Hastings Cent Rep* 2008;38(3):32-9.
- Nassogne MC, Héron B, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Urea cycle defects: Management and outcome. *J Inher Metab Dis* 2005;28(3):407-14.
- National Academy of Clinical Biochemistry (NACB). Laboratory Medicine Practice Guidelines. Follow-up testing for metabolic diseases identified by expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. Washington, DC : NACB; 2009. Disponible à : https://www.aacc.org/-/media/Files/Science-and-Practice/Practice-Guidelines/Expanded-Newborn-Screening/Expanded_NewbornScreening09.pdf.
- National Center for Biotechnology Information (NCBI). ClinVar - ASS1[gene] [site Web]. Bethesda, MD : NCBI; 2018. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=ASS1%5Bgene%5D> (consulté le 4 septembre 2018).
- New York – Mid-Atlantic Consortium for Genetic and Newborn Screening Services (NYMAC). Diagnostic guidelines for confirmation of screen-positive newborn screening results. Albany, NY : NYMAC; 2014. Disponible à : https://www.wadsworth.org/sites/default/files/WebDoc/68970143/DX_Guidelines_2014-10-01.pdf.
- Newborn Screening Ontario (NSO). Annual report - Calendar year 2015. Ottawa, ON : NSO; 2016. Disponible à : https://www.newbornscreening.on.ca/sites/default/files/2015_nso_annual_report_final_sep_2016_public_version.pdf.

- Niu DM, Chien YH, Chiang CC, Ho HC, Hwu WL, Kao SM, et al. Nationwide survey of extended newborn screening by tandem mass spectrometry in Taiwan. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 2):S295-305.
- North Carolina Department of Health and Human Services (NCDHHS). Newborn Screening [site Web]. Raleigh, NC : NCDHHS; 2018. Disponible à : <https://slph.ncpublichealth.com/newborn/default.asp> (consulté le 7 septembre 2018).
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). 215700 - Citrullinemia, classic [site Web]. Baltimore, MD : Johns Hopkins Hospital; 2015. Disponible à : <https://www.omim.org/entry/215700> (consulté le 20 juin 2018).
- Orphanet. Prévalence des maladies rares : données bibliographiques. Les Cahiers d'Orphanet, série Maladies Rares. Paris, France : Orphanet; 2019. Disponible à : https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_ordre_alphabetique.pdf.
- Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, Paisley S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: A systematic review. *Health Technol Assess* 2004;8(12):iii, 1-121.
- Posset R, Garbade SF, Boy N, Burlina AB, Dionisi-Vici C, Dobbelaere D, et al. Transatlantic combined and comparative data analysis of 1095 patients with urea cycle disorders—A successful strategy for clinical research of rare diseases. *J Inherit Metab Dis* 2019;42(1):93-106.
- Posset R, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, Teles EL, Dionisi-Vici C, Brassier A, et al. Age at disease onset and peak ammonium level rather than interventional variables predict the neurological outcome in urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 2016;39(5):661-72.
- Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH). Rapport annuel 2016-2017 du Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires. Montréal, Qc : Centre universitaire de santé McGill, Fiduciaire du PAQTMMH; 2017.
- Quinonez SC et Thoene JG. Citrullinemia type I. Dans : Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., réd. *GeneReviews®*. Seattle, WA : University of Washington; 2016. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1458/>.
- Rüegger CM, Lindner M, Ballhausen D, Baumgartner MR, Beblo S, Das A, et al. Cross-sectional observational study of 208 patients with non-classical urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 2014;37(1):21-30.
- Sander J, Janzen N, Sander S, Steuerwald U, Das AM, Scholl S, et al. Neonatal screening for citrullinaemia. *Eur J Pediatr* 2003;162(6):417-20.
- Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walters J. Inborn metabolic diseases - Diagnosis and treatment. 6^e éd. Berlin Heidelberg, Allemagne : 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.

- Summar ML, Koelker S, Freedenberg D, Le Mons C, Häberle J, Lee HS, Kirmse B. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2013;110(1-2):179-80.
- Tal G, Pitt J, Morrisy S, Tzanakos N, Boneh A. An audit of newborn screening procedure: Impact on infants presenting clinically before results are available. *Mol Genet Metab* 2015;114(3):403-8.
- Taylor-Phillips S, Boardman F, Seedat F, Hipwell A, Gale NK, Clarke A, et al. The ethical, social and legal issues with expanding the newborn blood spot test. Coventry, Royaume-Uni : University of Warwick; 2014. Disponible à : http://legacy.screening.nhs.uk/policydb_download.php?doc=470.
- The President's Council on Bioethics. The changing moral focus of newborn screening: An ethical analysis by the President's Council on Bioethics. Washington, DC : 2008. Disponible à : https://bioethicsarchive.georgetown.edu/pcbe/reports/newborn_screening/.
- Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJ, Adams J. Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Semin Perinatol* 2015;39(3):171-87.
- United Kingdom National Screening Committee (UK NSC). Screening for citrullinaemia and argininosuccinate lyase deficiency. Londres, Angleterre : UK NSC; 2014. Disponible à : https://legacyscreening.phe.org.uk/policydb_download.php?doc=475.
- Unsinn C, Das A, Valayannopoulos V, Thimm E, Beblo S, Burlina A, et al. Clinical course of 63 patients with neonatal onset urea cycle disorders in the years 2001-2013. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11(1):116.
- Van Rijt WJ, Koolhaas GD, Bekhof J, Heiner Fokkema MR, de Koning TJ, Visser G, et al. Inborn errors of metabolism that cause sudden infant death: A systematic review with implications for population neonatal screening programmes. *Neonatology* 2016;109(4):297-302.
- Vara R, Dhawan A, Deheragoda M, Grunewald S, Pierre G, Heaton ND, et al. Liver transplantation for neonatal-onset citrullinemia. *Pediatr Transplant* 2018;22(4):e13191.
- Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcao A, Fonseca H, Bogas M, Osorio RV. Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 3):S133-8.
- 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.
- Zytkovicz TH, Fitzgerald EF, Marsden D, Larson CA, Shih VE, Johnson DM, et al. Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: A two-year summary from the New England Newborn Screening Program. *Clin Chem* 2001;47(11):1945-55.

ANNEXE A

Stratégie de repérage de la littérature scientifique

PubMed (NLM)

Limites : 2000 – 23 mai 2017; anglais et français

Dernière mise à jour : janvier 2019

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

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

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

Embase (OvidSP)

Limites⁸ : 2000 - 25 avril, 24 mai et 6 juin 2017; anglais et français; Embase; articles, erratum, rapports, revues, études sommaires

Dernière mise à jour : janvier 2019

- #1 *newborn screening/
 #2 *mass screening/
 #3 newborn/
 #4 #1 OR (#2 AND #3)
 #5 inborn error of metabolism/
 #6 genetic disorder/ OR exp metabolic disorder
 #7 argininosuccinate synthase/ OR citrullinemia/ OR citrullinemia type II/ OR hyperargininemia/ OR hyperornithinemia hyperammonemia homocitrullinuria syndrome/ OR hyperammonemia/ OR ornithine/ OR propionic acidemia/ OR

⁸ La recherche a été effectuée en trois temps : le 25 avril 2017 en utilisant l'outil « *exclude MEDLINE* » d'Embase; le 24 mai et le 6 juin 2017 en utilisant le vocabulaire libre et contrôlé, respectivement, sans utiliser l'outil « *exclude MEDLINE* » d'Embase (retrait des doublons manuellement).

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

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

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

Limites : 2000 – 26 avril 2017; anglais et français

Dernière mise à jour : janvier 2019

- #1 (newborn* OR new born* OR neo nat* OR neonat*).ti,ab
- #2 screen*.ti,ab

- #3 ((inborn OR inherit*) ADJ4 (error* OR ((metabol* OR genet* OR amino acid* OR urea cycle* OR organic acid*) ADJ4 (disord* OR diseas* OR defect*)) OR IEM)).ti,ab
- #4 ((CIT ADJ2 (I OR II)) OR citrullinemia* OR citrullinaemia* OR citrullinuri* OR argininosuccinic aciduri* OR argininosuccinicaciduri* OR argininemia* OR argininaemia* OR hyperargininemia* OR hyperargininaemia* OR AGR OR arginase OR ARG OR citrin OR ASS OR ((argininosuccin* OR arginosuccin* OR ((arginino OR argino) ADJ2 succin*)) ADJ2 (synthase* OR synthetase* OR lyase*))).ti,ab
- #5 (triple H syndrome OR (HHH ADJ2 syndrome) OR hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria OR hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria OR (hyperornithin* ADJ2 (hyperammon* ADJ2 homocitrullinuri*)) OR (ornithine ADJ2 (translocase* OR transporter*))).ti,ab
- #6 (propionic acidemia* OR propionic acidaemia* OR propionicacidemia* OR propionicacidaemia* OR propionic aciduri* OR propionyl-CoA carboxylase* OR propionyl-coenzyme a carboxylase* OR ((ketotic OR (ketoacid* ADJ3 leukopeni*)) ADJ3 (glycin* OR hyperglycin*)) OR (propionic ADJ3 (acidaemi* OR acidemi* OR aciduri*)) OR (propionyl*ADJ2 carboxyla*))).ti,ab
- #7 (3-MCC* OR MCC OR 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase* OR 3-methylcrotonyl-coenzyme a carboxylase* OR ((methylcroton* OR (methyl ADJ2 croton*)) ADJ2 (glyciruni* OR carboxyla*))).ti,ab
- #8 (methylmalonicaciduri* OR methylmalonicacidaemi* OR methylmalonicacidemi* OR ((methylmalon* OR (methyl ADJ2 malon*)) ADJ2 ((acidemi* OR acidaemi* OR aciduri* OR (CoA OR coenzyme a) ADJ2 (mutase* OR isomerase* OR epimerase*))) OR cobalam* OR cbl* OR mut OR transcobalam* OR tcb1r OR MMA OR MCM)).ti,ab
- #9 (isovalericacidaemi* OR isovalericacidemi* OR ((isovaleric OR isovaleryl*) AND (acidaemi* OR acidemi* OR aciduri* OR dehydrogenase*))).ti,ab
- #10 (HLCS OR HCS OR (multiple AND carboxylase*) OR ((holocarboxylase* OR (holo AND carboxylase*)) ADJ2 synthetase*))).ti,ab
- #11 biotinidase*.ti,ab
- #12 (beta-ketothiolase* OR BKT OR (2-methyl* AND 3-hydroxybutyr* AND (acidemia* OR acidaemia*)) OR (alpha AND methylacetoacetic AND aciduria*) OR ((3-alpha-oxothiolase OR 3-alpha-ketothiolase OR T2 OR 3-alpha-ktd OR MAT) ADJ2 (defect* OR deficien*)) OR (mitochondrial AND (acetoacetyl OR 2-methylacetoacetyl) AND (CoA OR coenzyme a) AND thiolase*))).ti,ab
- #13 (homocystinuri* OR hypermethioninaemi* OR hypermethioninemi* OR (cystathionine AND beta AND (synthase* OR synthetase*)) OR cystathionine-b-synthase* OR cystathionine-b-synthetase* OR (CBS ADJ2 (deficienc*))).ti,ab

- #14 (carnitine transport defect OR carnitine uptake defect OR ((carnitine AND (transport* OR uptake)) AND (deficien* OR defect*)) OR CUD OR CTD OR CDSP OR SCD OR (carnitine AND deficienc* AND (primary OR systemic))).ti,ab
- #15 (MSUD OR BCKD OR BCKDHA OR BCKDHB OR DBT OR (maple AND syrup AND (urine OR disease*)) OR (branch* AND chain AND ((keto AND aciduri*) OR ketoaciduri*)) OR (branch* AND chain AND alpha AND ((keto AND acid) OR ketoacid) AND dehydrogenase*)).ti,ab
- #16 (hydroxymethylglutaricaciduri* OR (hydroxymethylglutaric AND aciduri*) OR (hydroxy AND (methylglutaric OR methyl glutaric) AND aciduri*) OR HMGCL OR ((hydroxymethylglutar* OR HMG OR (hydroxy AND (methylglutar* OR (methyl AND glutar*))) AND (CoA OR coenzyme a) AND lyase*))).ti,ab
- #17 (galactosemia* OR (classic AND galactosemia*) OR GALT OR ((galactose OR ((UDPglucose OR UTP*) AND hexose)) AND phosphate AND ((uridylyltransferase OR uridylyltransferase) OR ((uridylyl OR uridylyl) AND transferase))) OR (galactosemia* AND (2 OR II)) OR GALK OR galactokinase* OR (galactosemia* AND (3 OR III)) OR GALE OR ((UDPglucose OR (UDP* AND galactose*)) AND epimerase*)).ti,ab
- #18 #1 AND #2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17)

Stratégie de repérage de la littérature scientifique en lien avec les enjeux éthiques, légaux et sociaux de l'expansion du dépistage néonatal

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

Base de données bibliographiques

Date de la recherche : 4 août 2017

Dernière mise à jour : janvier 2019

MEDLINE (OvidSP)

Limites : 2013 - : anglais et français

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

Embase (OvidSP)

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

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

PsycINFO (EBSCO)

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

CINAHL Complete (EBSCO)

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

Social Sciences Abstracts (EBSCO)

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

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

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

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

Stratégie de repérage de la littérature grise

Limites : 2000 – 2018; anglais et français

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

Canada

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

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

Alberta Health Evidence Reviews

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

BC Guidelines

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

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

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

Health Quality Ontario (HQO)

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

Infobanque AMC (Association médicale canadienne – Canadian Medical Association)

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

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

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

Institute of Health Economics (IHE)

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

Toward Optimized Practice (TOP)

<http://www.topalbertadoctors.org/cpgs/>

États-Unis

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

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

U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)

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

Europe

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

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

Haute Autorité de Santé (HAS), France

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

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

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

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

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

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Écosse

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

UK National Screening Committee (NSC), Royaume-Uni

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

Australasie

Agency for Care Effectiveness (ACE), Singapour

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

Australian Clinical Practice Guidelines (NHMRC)

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

New Zealand Guidelines Group (NZGG)

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

Singapore Clinical Practice Guidelines

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

International

Guidelines International Network (G-I-N)

<https://g-i-n.net/>

International Network for Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)

<http://www.inahta.org>

Répertoires

Catalogue et index des sites médicaux de langue française

<http://www.chu-rouen.fr/cismef/>

Centre for Reviews and Dissemination (CRD)

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

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

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

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

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

Geneva Foundation for Medical Education and Research

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

Health Technology Assessment Guide

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

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

Canada

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

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

BC – Health

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

British Columbia Medical Services Commission

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

Canadian Organization for Rare Disorders (CORD)

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

Conseil canadien de la santé (CCS)

<https://conseilcanadiendelasante.ca/types/publications/>

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)

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

Maritime Newborn Screening Program

http://www.iwk.nshealth.ca/sites/default/files/mnsp/disorder_list_en.pdf

McMaster Health Forum

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

Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)

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

Newborn Screening Ontario (NSO)

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

Perinatal Services BC

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

Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO)

<https://rqmo.org>

Saskatchewan Disease Control Laboratory (SDCL)

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

Société canadienne de pédiatrie (SCP)

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

États-Unis

American Association for Clinical Chemistry (AACC)

<https://www.aacc.org>

American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)

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

Association of State and Territorial Health Officials (ASTHO)

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

Inborn Errors of Metabolism Collaborative (IBEMC)

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

National Newborn Screening and Global Resource Center (NNSGRC)

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

Newborn Screening Coding and Terminology Guide

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

Newborn Screening Translational Research Network

<https://www.nbstrn.org>

US Centers for Disease Control and Prevention

<https://www.cdc.gov>

Europe

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

<https://www2.medizin.uni-greifswald.de/klinchem/index.php?id=neoscreen0>

Angleterre – Public Health England

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

Danemark – Data and policies for rare diseases

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

Écosse – Scottish Government – Newborn Screening

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

Eurogentest

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

European Reference Network for Hereditary Metabolic Disorders

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

European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD)

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

France – Santé publique France

<https://www.santepubliquefrance.fr/>

Irlande – Newborn Bloodspot Screening

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

Irlande – National Screening Service

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

Portugal – Service national de santé

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

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

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

Royaume-Uni – Newborn Bloodspot Screening Wales

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

Suisse – Dépistage néonatal

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

Unified European Registry for Inherited Metabolic Disorders

<https://u-imd.org>

Australasie

Australasie – COAG Health Council (CHC)

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

Australie – Ministry of Health – NSW

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

Nouvelle-Zélande – Ministry of Health New Zealand

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

Nouvelle-Zélande – National Screening Unit NZ

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

International

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)

<https://clsi.org>

International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

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

Orphanet

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

Urea Cycle Disorders Consortium (UCDC)

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

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

Québec

Laboratoire de biologie médicale du CUSM

<https://cusm.ca/laboratoires-biologie-medicale>

Laboratoire du CHUQ

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

Laboratoires du CHU Sainte-Justine

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

États-Unis

Mayo Medical Laboratories

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

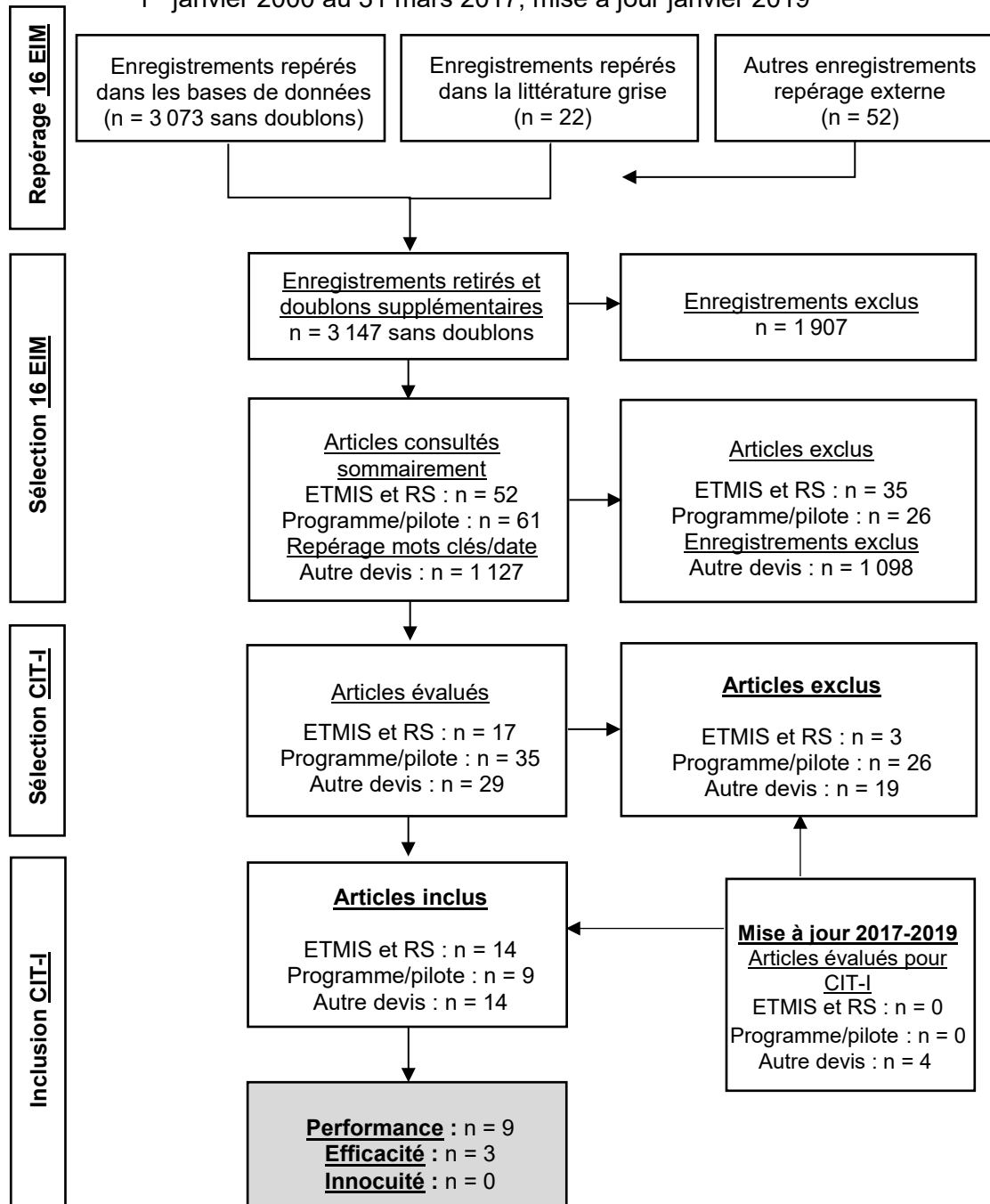
ANNEXE B

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

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

Années incluses dans le repérage :

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



ANNEXE C

Prévalence de la CIT-I dans différents pays et provinces

Pays (région)	Étude Période visée par l'étude	Dépistage néonatal	Cas	Prévalence
Amérique du Nord				
Canada* (Québec)	Auray-Blais <i>et al.</i> , 2007 1973-2006	Oui	5	1 : 493 986
Canada* (Ontario)	INESSS, 2013 2006-2011	Oui	10	1 : 60 000
États-Unis* (Caroline du Nord)	Frazier <i>et al.</i> , 2006 1997-2005	Oui	5	1 : 190 000
États-Unis* (Nouvelle-Angleterre)	Comeau <i>et al.</i> , 2004 1999-2003	Oui	1	1 : 318 535
États-Unis (7 États)†	Summar <i>et al.</i> , 2013 2001-2012	Oui	52	1 : 117 000
Europe				
Allemagne* (Sud-Ouest)	Linder <i>et al.</i> , 2011 1999-2005	Oui	10	1 : 58 355
Autriche*	Kasper <i>et al.</i> , 2010 2002-2010	Oui	8	1 : 77 811
Danemark* (Îles Féroé et Groenland)	Lund <i>et al.</i> , 2012 1992-2001 2002-2009	Non Oui	n.r. 3	1 : 674 754 1 : 148 823
Espagne* (Galice)	Couce <i>et al.</i> , 2011 2000-2010	Oui	1	1 : 210 165
Finlande*	Keskinen <i>et al.</i> , 2008 1981-2007	Non	1	1 : 1 616 000
Italie* (Toscane)	La Marca <i>et al.</i> , 2008 2002-2007	Oui	2	1 : 80 000
Autres				
Australie*	Wilcken <i>et al.</i> , 2009 1994-2002 1998-2002	Non Oui	3 0	1 : 517 067 s.o.‡
Émirats arabes unis	Al-Jasmi <i>et al.</i> , 2016 2013-2014	Oui	4	1 : 17 146

* Données rapportées par UK NSC [2014] et l'INESSS [2013].

† Californie, Caroline du Nord, Massachusetts, Michigan, New York, Texas et Wisconsin.

‡ Aucun cas détecté sur 461 500 enfants qui ont participé au dépistage.

Abréviations : n.r. : non rapporté; s.o. : sans objet.

ANNEXE D

Moment opportun du dépistage néonatal

Tableau D-1 Âge à l'apparition des premiers symptômes chez les patients atteints de CIT-I

Étude	Source (n)	Âge aux premiers symptômes (en jours)	
		Médiane	Intervalle
Forme néonatale			
Posset <i>et al.</i> , 2019*	UCDC (37)	2	Q1 : 1; Q3 : 4
	E-IMD (47)	2	Q1 : 2; Q3 : 3
Posset <i>et al.</i> , 2016*	E-IMD (44)	2	Min. : 1; max. : 28
Forme tardive			
Posset <i>et al.</i> , 2019	UCDC (8)	304	Q1 : 244; Q3 : 411
	E-IMD (14)	390	Q1 : 150; Q3 : 540
Posset <i>et al.</i> , 2016	E-IMD (15)	300	Min. : 56; max. : 7 300
Rüegger <i>et al.</i> , 2014	Série de 43 patients européens non classique†	moyenne : 0,9 an (328 j)	n.r.

* Posset et ses collaborateurs ont rapporté avoir utilisé les mêmes patients inscrits au registre E-IMD dans leurs deux publications. Une différence de huit patients atteints par la CIT-I, probablement réassignés du registre UCDC, peut toutefois être observée entre les deux études. Même si une certaine duplication des patients est attendue, ces études ont été retenues, puisque la forme sous laquelle les résultats sont rapportés diffère. Il n'a pas été possible d'éliminer la possibilité que certains patients inclus dans l'étude de Rüegger et ses collaborateurs [2014] aient également été inscrits au registre E-IMD.

† Les patients qui présentent des symptômes atypiques ou qui sont asymptomatiques sont inclus.

Sigles et abréviations : E-IMD : European registry and network for Intoxication types of Metabolic Disease; n.r. : non rapporté; Q1 : premier quartile; Q3 : troisième quartile; UCDC : Urea Cycle Disorders Consortium.

Tableau D-2 Patients asymptomatiques à 6 et à 12 jours de vie

Étude	Source	Mode de repérage	Patients asymptomatiques	
			Jour 6 n	Jour 12 n
Posset <i>et al.</i> , 2016	Registre : E-IMD	Repéré sur symptômes et par dépistage néonatal	30/64 (47 %)	27/64 (42 %)
Lee <i>et al.</i> , 2013	Série de patients coréens	Repéré sur symptômes, par dépistage néonatal ou antécédents familiaux	10/20 (50 %)	9/20 (45 %)
Kose <i>et al.</i> , 2017	Série de patients turcs	Repéré sur symptômes ou antécédents familiaux	9/14 (64 %)	9/14 (64 %)

Sigle et abréviation : E-IMD : European registry and network for Intoxication types of Metabolic Disease; n : nombre.

Tableau D-3 Patients symptomatiques avant l'obtention du résultat du dépistage

Étude	Patients atteints n	Âge au prélèvement	Symptômes avant le prélèvement n (%)	Symptômes avant l'obtention du résultat* n (%)	Délai entre le prélèvement et le résultat
<i>Études basées sur une série de patients</i>					
Rüegger <i>et al.</i> , 2014	43	n.r.	n.r.	(18)	n.r.
<i>Rapports d'évaluation de programme</i>					
Al-Jasmi <i>et al.</i> , 2016	5	2 j	1 (25)	2 (40)	2,5 j [¶]
Tal <i>et al.</i> , 2015	8	2-3 j	1 (12)	1 (12)	5 j
Lund <i>et al.</i> , 2012 ^{‡§}	3	4-9 j	1 (33)	3 (100)	2-7 j [†]
Couce <i>et al.</i> , 2011 [‡]	1	5-8 j (<2003) 3 j (≥2003)	n.r.	1 (100)	n.r.
Lindner <i>et al.</i> , 2011 ^{‡§}	10	3-5 j (<2002) 2-3 j (≥ 2002)	3 (30)	3 (30)	6-9 j
Niu <i>et al.</i> , 2010 [§]	5	1-3 j	n.r.	2 (40)	n.r.
Vilarinho <i>et al.</i> , 2010	2	3-6 j	n.r.	1 (50)	n.r.
Frazier <i>et al.</i> , 2006 [‡]	5	1-2 j ^{††}	2 (40)	2 (40)	7,7 j ^{**}
Sander <i>et al.</i> , 2003 [§]	12	≤ 5 j	2 (16)	2 à 4	≤ 8 j
Schulze <i>et al.</i> , 2003 [§]	6	3-7 j	n.r.	1	n.r.

Nombres en italique : nombres calculés par l'INESSS à partir des données disponibles dans l'étude.

* Les patients symptomatiques avant le prélèvement sont inclus.

† Après la réception de l'échantillon par le laboratoire de dépistage.

‡ Études décrites dans le rapport de l'UK NSC [2014].

§ Études décrites dans le rapport de l'INESSS [2013].

|| Il y a une incertitude quant au nombre d'enfants symptomatiques avant l'obtention du résultat du dépistage. Considérant que 91,2 % des nouveau-nés ont reçu le résultat à l'âge de 8 jours, il est probable qu'entre 2 et 4 enfants étaient symptomatiques à ce moment.

¶ Cette valeur représente la moyenne ±1,4 jour.

** Délai moyen entre le prélèvement et le résultat du dépistage pour l'ensemble des nouveau-nés. Pour deux cas de CIT-I, le prélèvement a été réalisé au jour 2 et les résultats du dépistage ont été disponibles au jour 16.

†† L'âge recommandé au prélèvement était à 24 heures de vie, mais la moyenne était de 39 heures. La recommandation actuelle est de 24 à 48 heures [NCDHHS, 2018].

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

Tableau D-4 Délai entre les premiers symptômes et le diagnostic

Étude	Mode de repérage	Forme clinique (nombre de patients)	Délai médian entre les premiers symptômes et le diagnostic	Âge médian au diagnostic
Posset <i>et al.</i> , 2019*	Clinique	Forme néonatale UCDC (33-34) E-IMD (47 et 48)	0 j [Q1-Q3 : 0-3] 1 j [Q1-Q3 : 0-3]	4 j [Q1-Q3 : 3-6] 5 j [Q1-Q3 : 3-7]
		Forme tardive UCDC (8) E-IMD (14)	15 j [Q1-Q3 : 0-527] 8 j [Q1-Q3 : 0-90]	533 j [Q1-Q3 : 320-2 845] 330 j [Q1-Q3 : 240-570]
Posset <i>et al.</i> , 2016	Clinique	Forme néonatale (45) Forme tardive (18)	n.r. n.r.	5 j (min. 2; max. 270) 270 j (min. 4; max. 7 300)
	Dépistage néonatal	(4)	n.r.	11 jr (min. 8; max. 12)
Kolker <i>et al.</i> , 2015	Clinique et dépistage néonatal	Forme néonatale (28)	1 à 7 j : 24 (86 %) 8 à 31 j : 1 (4 %) 32 à 365 j : 3 (11 %)	n.r.
		Forme tardive (12)	1 à 7 j : 8 (67 %) 8 à 31 j : 1 (8 %) 32 à 365 j : 3 (25 %)	n.r.
Rüegger <i>et al.</i> , 2014	Clinique et dépistage néonatal	Tardifs, atypiques et asymptomatiques (43)	moyenne : 0,2 an (73 jr)	0,9 an

Nombres en italique : nombres calculés par l'INESSS à partir des données disponibles dans l'étude.

* Le mode de repérage de 14 patients asymptomatiques de l'UCDC et de 7 patients asymptomatiques de l'E-IMD n'a pas été spécifié et pourrait inclure les antécédents familiaux. Le nombre total des patients asymptomatiques est de 19 pour l'UCDC et de 8 pour l'E-IMD.

‡ Repérés par dépistage néonatal et suivant l'apparition de symptômes.

Sigles et abréviations : Asympt. : asymptomatique; E-IMD : European registry and network for Intoxication types of Metabolic Disease; n : nombre; n.r. : non rapporté; Q1 : premier quartile; Q3 : troisième quartile; UCDC : Urea Cycle Disorders Consortium.

ANNEXE E

Description des résultats des programmes de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la CIT-I

Étude ^{††} Pays	Période Nombre de participants	Âge au prélèvement	Test de dépistage		Résultats des tests de dépistage et diagnostiques			
			Marqueurs ciblés et valeur seuil	Démarches pour une référence diagnostique	Patients référés	VP	FN	FP
Al-Jasmi <i>et al.</i> , 2016 Émirats arabes unis	Prog. : 2013-2014 n = 68 583	2 j	Cit ≥ 40 nmol/l*	n.r.	5	4	n.r.	1
Lund <i>et al.</i> , 2012 Danemark, Îles Féroé et Groenland	Pilote : 2002-2009 n = 363 538	4-9 j	Cit > 115 µmol/l Cit/Arg > 6,0	2 ^e essai sur le 1 ^{er} prélèvement	12	1	1	1
Couce <i>et al.</i> , 2011 [†] Espagne	Prog. : 2000-2010 n = 210 165	2000 à 2002 : 5-8 j; > 2003 : 3 j	Cit ≥ 31 µmol/l	>VS élevée sur 1 ^{er} essai ≥VS limites en 1 essai sur 1 ^{er} et 2 ^e prélèvements	16	1	0	15 [‡]
Lindner <i>et al.</i> , 2011 Allemagne	Pilote : 1999-2005 n = 583 553	< 2002 : 3-5 j > 2002 : 1,5-3 j	Critères de Schulze <i>et al.</i> , 2003	Critères de Schulze et ses collaborateurs [2003]	10	10	0	0
Niu <i>et al.</i> , 2010 Taiwan	Prog. : 2000-2009 n = 592 717	1-3 j	Limite : Cit > 40-45 µmol/l; positif : Cit > 80 µmol/l	≥ VS élevées en 1 essai ou ≥ VS limites en 2 essais sur 1 ^{er} et 2 ^e prélèvements	26	5	0	21
Frazier <i>et al.</i> , 2006 États-Unis	Prog. : 2003-2004 n = 239 415	≥ 1j (moyenne 39 h)	Cit > ~4 écart type de la moyenne > 2003 : Cit > 76 µmol/l (limite); Cit > 150 µmol/l (positif)	≥ VS élevées en 2 essais ou ≥ VS limites en 2 essais sur 1 ^{er} et 2 ^e prélèvements	4	1	0	3 [§]

Étude ^{††} Pays	Période Nombre de participants	Âge au prélèvement	Test de dépistage		Résultats des tests de dépistage et diagnostiques			
			Marqueurs ciblés et valeur seuil	Démarches pour une référence diagnostique	Patients référés	VP	FN	FP
Sander <i>et al.</i> , 2003 Allemagne	Pilote : 1999- 2002 n = 610 000	≤ 3 j (57 %) ≤ 5 jr (98 %)	Cit > 85,5 µmol/l	2 ^e essai sur le 1 ^{er} prélèvement	17	12	n.r.	5
Schulze <i>et al.</i> , 2003 Allemagne	Pilote : 1998- 2001 n = 250 000	3-7 j médiane : 5 j	Cit > 65 µmol/l Cit/Arg > 15,0 Orn/Arg > 1,5	≥ VS en 2 à 3 essais** si ≥ 1 marqueur anormal et selon l'analyse des résultats par un spécialiste	18	6	0	12
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 États-Unis	Pilote : 1999- 2001 n = 164 000	1-3 j	Cit > 100 µmol/l ou Cit/Arg > 2	2 ^e essai sur 1 ^{er} prélèvement	3	0	n.d ^{¶¶}	3

Nombres en italique : nombres calculés par l'INESSS à partir des données disponibles dans l'étude.

* Une erreur d'unité de mesure de la valeur seuil est suspectée. Considérant l'ensemble des études de programmes consultées, il est possible que l'unité soit plutôt µmol/l.

† Un échantillon urinaire était prélevé au même moment que le prélèvement sanguin.

‡ Un résultat positif à la suite d'une élévation transitoire et un résultat positif pour une autre EIM (acidémie argininosuccinique ou ASA) sont inclus.

§ Les auteurs ont rapporté trois cas faux positifs, mais ils mentionnent également que le nombre de faux positifs est incertain.

|| Il pourrait y avoir un chevauchement des participants avec l'étude de Lindner et ses collaborateurs [2011] puisque la région et la période étudiée par Schulze et ses collaborateurs [2003] sont incluses dans l'étude.

¶ Les auteurs ont mentionné qu'une incertitude existe par rapport à l'absence de faux négatif.

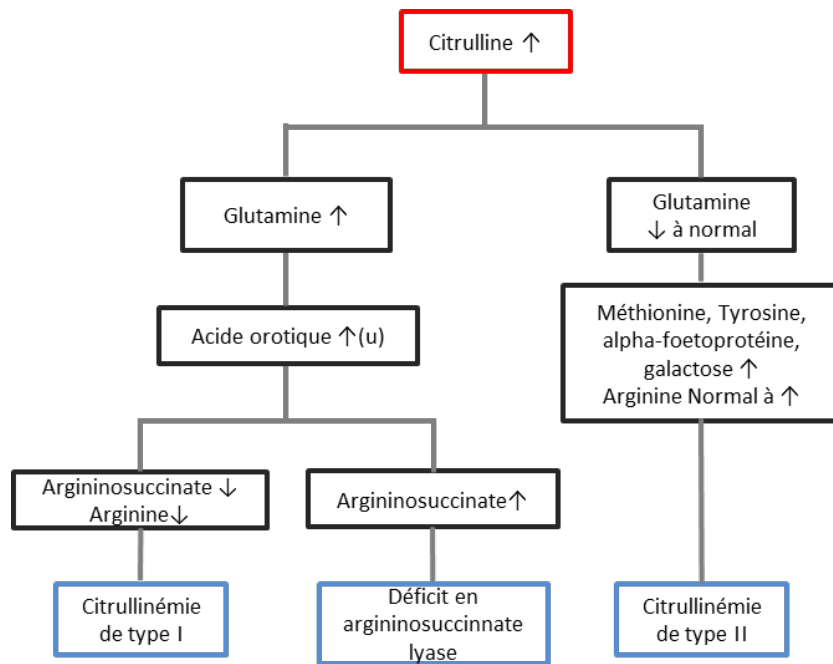
** Si le 1^{er} essai a été supérieur à 130 % de la VS et le 2^e essai a été normal, un 3^e essai a été effectué [Schulze *et al.*, 2003]

†† Huit des neuf évaluations de programmes ou de pilotes retenues ont été repérées dans les rapports de l'UK NSC [2014] et de l'INESSS [2013]. Un rapport plus récent a aussi été considéré [Al-Jasmi *et al.*, 2016].

Abréviations : Arg. : arginine; Cit : citrulline; Dx : diagnostic; FN : faux négatif; FP : faux positif; n : nombre; n.d. : non déterminé; n.r. : non rapporté; Orn : ornithine; Prog. : programme; VP : vrai positif; VS : valeur seuil.

ANNEXE F

Diagnostic différentiel de la CIT-I



Note : Lorsque non spécifié, le niveau d'acide aminé est évalué dans un échantillon sanguin. Les niveaux mesurés à partir d'un échantillon urinaire sont rapportés avec la mention (u).

*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

