

ARGINOSUCCINATE SYNTHÉTASE (CODE 50428)

Avis d'évaluation

1 INFORMATIONS GÉNÉRALES

1.1 Demandeur : CHU Sainte-Justine.

1.2 Date de demande d'examen : 29 août 2012.

1.3 Date de transmission de l'avis au ministre : 12 avril 2013.

Mise en garde :

Le présent avis est fondé sur les informations scientifiques et commerciales [déposées par le(s) demandeur(s) ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire] selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS.

2 TECHNOLOGIE, SOCIÉTÉ ET LICENCE(S)

2.1 Nom de la technologie

Dosage de l'activité de l'arginosuccinate synthétase (ASS) par spectrophotométrie (code 50428).

2.2 Description brève de la technologie

Dosage enzymatique manuel à l'aide de réactifs « maison ». Aucune trousse commerciale disponible (information fournie par le demandeur).

L'incorporation de la citrulline radiomarquée dans l'acide argininosuccinique est mesurée sur des fibroblastes en culture. L'activité de l'ASS est aussi déterminée par une méthode basée sur la conversion de (14C)-aspartate à (14C)-argininosuccinate [Gao *et al.*, 2003].

L'activité enzymatique normale dans les fibroblastes est de 0,8 nmol/min/mg à 3,8 nmol/min/mg de protéine, mais ceci est spécifique aux tissus, à la méthode et au laboratoire.

2.3 Société ou développeur : ne s'applique pas.

2.4 Licence(s) : ne s'applique pas.

2.5 Brevet, le cas échéant : ne s'applique pas.

2.6 Statut d'homologation (*Santé Canada, FDA*) : ne s'applique pas.

2.7 Valeur pondérée : 423,0 selon le demandeur (elle est de 588,0 dans le Répertoire).

3 INDICATIONS CLINIQUES, MILIEUX DE PRATIQUE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION

3.1 Patients ciblés

Les patients avec une forte suspicion de déficit en arginosuccinate synthétase (trouble du cycle de l'urée) sur une base clinique, mais dont les résultats aux autres tests, incluant les tests moléculaires, sont ambigus ou non concluants (absence de mutations/anomalies génétiques sur les deux allèles ou présence de variantes de signification inconnue) (information fournie par le demandeur).

3.2 Description de la ou des maladies visée(s)

Les troubles du cycle de l'urée sont dus à la déficience héréditaire d'une des six enzymes impliquées dans le cycle de l'urée : carbamoyl phosphate synthétase 1 (CPS1); ornithine transcarbamylase (OTC); arginosuccinate synthétase (ASS1); arginosuccinate lyase (ASL); arginase (ARG) et N-acetyl glutamate synthétase (NAGS). La déficience grave ou l'absence totale de CPS1, OTC, ASS1 (citrulinémie type 1) et ASL (acidurie arginosuccinique) provoque une accumulation d'ammoniac et d'autres métabolites précurseurs dès les premiers jours de vie. Les nouveau-nés atteints développent un œdème cérébral avec léthargie, anorexie, hyper ou hypoventilation, hypothermie, convulsions et coma. Avec un diagnostic précoce et un traitement rapide, la survie des enfants atteints s'est beaucoup améliorée ces dernières années [Lanpher *et al.*, 2011].

3.3 Nombre de patients visés

Le demandeur prévoit de 0 à 1 dosage clinique au cours des trois prochaines années. Aucun dosage n'a été réalisé depuis 2000. La demande est très faible, mais le dosage s'avère essentiel dans certaines circonstances précises afin de confirmer ou d'infirmer définitivement le diagnostic (information fournie par le demandeur). L'incidence des troubles du cycle de l'urée est estimée à 1 cas sur 30 000 naissances [Lanpher *et al.*, 2011].

3.4 Spécialités médicales concernées (et autres professionnels, le cas échéant)

Biochimie médicale, pédiatrie et génétique médicale.

3.5 Modalités d'administration du test

Le diagnostic, l'identification de porteurs et le diagnostic prénatal des six troubles du cycle de l'urée sont réalisés aujourd'hui par tests moléculaires. Lorsque les résultats ne sont pas concluants, on a recours au dosage de l'activité enzymatique sur des échantillons de biopsie du foie (CPS1, OTC ou NAGS), de globules rouges (ARG) et de fibroblastes (ASS1 et ASL) [Häberle *et al.*, 2012; Lanpher *et al.*, 2011].

4 CONTEXTE TECHNOLOGIQUE

4.1 Nature de la technologie diagnostique : complémentaire.

4.2 Brève description de la situation technologique actuelle

Le dosage de l'activité enzymatique de l'ASS sur les fibroblastes est déjà utilisé au Québec, dans les cas où l'analyse génétique moléculaire n'est pas concluante et nécessite une confirmation. Toutefois, la rareté de l'analyse rend difficile le contrôle de la qualité.

L'option est d'envoyer les rares cas qui se présentent dans un laboratoire à l'extérieur du Québec (l'analyse est offerte, par exemple, aux États-Unis et en Angleterre).

4.3 Brève description des avantages évoqués de la nouvelle technologie

Il ne s'agit pas d'une nouvelle technologie. L'analyse est disponible depuis longtemps.

4.4 Le coût de la technologie et des options : n'a pas été analysé.

5 DONNÉES PROBANTES

5.1 La pertinence clinique

5.1.1 Remplacement d'un autre test : non.

5.1.2 Valeur diagnostique ou pronostique

Analyse de confirmation du diagnostic lorsque l'analyse génétique (moléculaire) ne permet pas d'identifier avec certitude un trouble spécifique du cycle de l'urée [Häberle *et al.*, 2012].

5.1.3 Valeur thérapeutique : ne s'applique pas.

5.2 Validité clinique

La revue de la littérature des cinq dernières années n'a pas permis de repérer d'études ayant déterminé la validité clinique de l'analyse enzymatique de l'arginosuccinate synthétase. Les articles consultés mentionnent que le dosage de l'activité enzymatique permet un diagnostic « sans équivoque ». Dimmock et ses collaborateurs [2008] recommandent le séquençage d'*ASS1* et de *SLC25A13* (citrine) chez les patients qui présentent une élévation de la citrulline lors du dépistage néonatal. Ils indiquent également que le dosage de l'activité enzymatique est utile pour prédire les résultats à long terme et qu'elle est nécessaire pour interpréter les effets de certaines variantes. Elle aurait donc un rôle dans le diagnostic de la citrullinémie.

5.3 Validité analytique (ou technique)

Dans une étude de cas sur les bénéfices des différentes stratégies de traitement de la citrullinémie, Dimmock et ses collaborateurs [2008] indiquent l'étendue de référence de l'activité enzymatique de l'arginosuccinate synthétase sur des fibroblastes dans leur laboratoire sur une expérience de 25 ans (de 0,8 à 3,8 nmol/min/mg de protéine). Les auteurs précisent également que la limite de détection de l'essai est de 0,02 nmol/min/mg de protéine, ce qui représente approximativement 5 % de l'activité enzymatique.

La revue de littérature des cinq dernières années n'a pas permis de repérer d'études ayant analysé la validité technique; il semble que ces études pourraient dater des années 1980.

5.4 Les recommandations favorables d'introduction dans les autres juridictions

Voir les recommandations d'Häberle et ses collaborateurs [2012] déjà mentionnées.

6 RÉPERCUSSIONS À ANTICIPER DE L'INTRODUCTION ÉVENTUELLE DE L'ANALYSE

6.1 Impact sur les ressources matérielles et humaines : n'a pas été analysé.

- 6.2 Conséquences économiques d’une introduction dans le système de santé et de services sociaux québécois :** n’ont pas été analysées.
- 6.3 Principaux enjeux organisationnels, éthiques ou autres (social, juridique, politique) :** n’ont pas été analysés.

7 AVIS EN BREF DE L'INESSS

Arginosuccinate synthétase (code 50428)

Le statut de la technologie diagnostique :

- ☒ Établie
- ☐ Innovatrice
- ☐ Expérimentale (pour la recherche uniquement)
- ☐ Remplacement de la technologie : _____ qui devient obsolète

La recommandation de l'INESSS :

- ☐ Avis de recommandation de maintien
- ☒ Avis de refus de maintien

En raison de la rareté de l'analyse qui rend difficile le maintien de l'expertise et le contrôle de la qualité, cette analyse pourrait être faite hors-Québec.

- ☐ Avis de réévaluation

Recommandation additionnelle :

- ☐ Lien à faire avec l'inscription de médicaments, si test compagnon
- ☐ Décision de production d'un guide d'usage optimal
- ☐ Production d'indicateurs, dans le cas d'un besoin de vigilance

RÉFÉRENCES

- Dimmock DP, Trapane P, Feigenbaum A, Keegan CE, Cederbaum S, Gibson J et al. The role of molecular testing and enzyme analysis in the management of hypomorph citrullinemia. *Am J Med Genet A* 2008;146A(22):2885-90.
- Gao HZ, Kobayashi K, Tabata A, Tsuge H, Iijima M, Yasuda T, et al. Identification of 16 novel mutations in the argininosuccinate synthetase gene and genotype-phenotype correlation in 38 classical citrullinemia patients. *Hum Mutat* 2003;22(1):24-34.
- 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.
- Lanpher BC, Gropman A, Chapman KA, Lichter-Konecki U, Urea Cycle Disorders Consortium, Summar ML. Urea cycle disorders overview [mis à jour le 1^{er} septembre 2011]. Dans : Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al., éd. *GeneReviews*. Seattle, WA : University of Washington; 2011. Disponible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217/>.