

CARBAMYL PHOSPHATE SYNTHÉTASE (CODE 50470)

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'enzyme carbamyl phosphate synthétase par spectrophotométrie (code 50470).

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).

2.3 Société ou développeur : ne s'applique pas.

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

2.5 Brevet, le cas échéant :

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

2.7 Valeur pondérée : 339,0 selon le demandeur (elle est de 439,0 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 carbamyl phosphate synthétase sur une base clinique, mais dont les résultats des 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 : **carbamyl 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 fait 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

Les tests moléculaires sont aujourd'hui utilisés pour le diagnostic, l'identification de porteurs et le diagnostic prénatal des six troubles du cycle de l'urée. Lorsque ces tests ne sont pas concluants, on a recours au dosage de l'activité enzymatique sur des échantillons obtenus par biopsie du foie (CPS1, OTC ou NAGS), sur globules rouges (ARG) et sur fibroblastes (ASS1 et ASL) [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 enzymatique de l'activité de la carbamyl phosphate synthétase sur un prélèvement de biopsie hépatique est déjà utilisé au Québec. 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 hors-Québec (l'analyse est offerte, par exemple, aux États-

Unis et en Angleterre). Cette analyse est indiquée dans les cas où l'analyse génétique nécessite une confirmation [Häberle *et al.*, 2012].

4.3 Brève description des avantages évoqués de la nouvelle technologie

Ne s'applique pas.

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 un trouble spécifique du cycle de l'urée [Häberle *et al.*, 2012].

Scaglia et ses collaborateurs [2002] rapportent le cas d'un enfant avec un diagnostic probable d'OTCD (déficit d'ornithine transcarbamylase) partielle. L'acide orotique urinaire était de 33,3 mmol/mol créatinine (normal : 0,1-2,3 mmol/mol créatinine). Le profil d'acylcarnitines et d'acides organiques urinaires était dans les limites des valeurs normales. Après biopsie hépatique, on a mesuré l'activité de l'ornithine transcarbamylase (OTC) [122 mol/h/g foie (contrôle : 60-230 mol/h/g)] et de la carbamyl phosphate synthétase (CPS) [770 mol/h/g foie (contrôle : 1500-9000 mol/h/g)]. Ces résultats, corrélés avec les paramètres physiologiques, soutenaient le diagnostic d'OTCD partielle. Aucune mutation du gène *OTC* n'a été mise en évidence par séquençage direct d'un produit d'amplification de l'ADN génomique. Le patient a reçu une transplantation hépatique (cadavérique) six mois après le diagnostic et son phénotype biochimique s'est normalisé.

5.1.3 Valeur thérapeutique : ne s'applique pas.

5.2 Validité clinique

Les articles consultés mentionnent que le dosage de l'activité enzymatique permet un diagnostic « sans équivoque ».

5.3 Validité analytique (ou technique)

Aucune information disponible dans la littérature scientifique récente.

5.4 Les recommandations favorables d'introduction dans les autres juridictions

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

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

Carbamyl phosphate synthétase (code 50470)

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

- 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., réd. *GeneReviews*. Seattle, WA : University of Washington; 2011. Disponible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217/>.
- Scaglia F, Zheng Q, O'Brien WE, Henry J, Rosenberger J, Reeds P, Lee B. An integrated approach to the diagnosis and prospective management of partial ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatrics* 2002;109(1):150-2.