

## Fiche synthèse

Pertinence d'élargir le programme de dépistage néonatal sanguin au Québec

### ACIDURIE ARGININOSUCCINIQUE (ASA)

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
<b>1. La maladie : trouble du métabolisme du cycle de l'urée et de la détoxification de l'ammoniac</b>	
Importance de la maladie (gravité et incidence)	<p>L'ASA est liée à un déficit en argininosuccinate-lyase, enzyme qui clive l'acide argininosuccinique (Asa) pour produire l'arginine et le fumarate. Ce déficit entraîne une hyperammoniémie et une carence en arginine.</p> <p><b>Gravité</b> L'ASA se manifeste chez les enfants; ils sont atteints par une léthargie progressive, de la difficulté à se nourrir et une déficience intellectuelle. Dans la forme néonatale, les enfants atteints apparaissent normaux dans les 24 à 48 premières heures de vie, puis ils développent rapidement de l'œdème cérébral et d'autres symptômes non spécifiques (par exemple difficulté à se nourrir, perte de thermorégulation, somnolence). Le diagnostic clinique de la maladie peut alors s'avérer difficile [Fernandes <i>et al.</i>, 2006]. Si l'ASA n'est pas traitée, il peut y avoir aggravation de l'encéphalopathie, accompagnée d'une insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique, suivie d'un coma et du décès de l'enfant. S'il survit, le patient est généralement lourdement handicapé [Fernandes <i>et al.</i>, 2006; James et Levy, 2006; Scriver, 2001]. Les formes tardives produisent de l'hyperammoniémie et des complications hépatiques ou de l'hypertension [Nagamani <i>et al.</i>, 2012].</p> <p><b>Incidence</b> Au Québec, on rapporte une dizaine de cas au CHU de Québec : ils ont des problèmes, mais pas de décompensations sévères. Pour l'ensemble des troubles du métabolisme du cycle de l'urée, il y a eu 16 décès en tout, de 0 à 5 par année (période de 2000-2009) (données RAMQ) et on dénombre entre 5 et 21 hospitalisations par année (2007-2011) (données MED-ECHO). Orphanet : 1-9/1 000 000</p>

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
	<p>Ontario : 1/70 000</p> <p>En Ontario : 10 cas de citrullinémie (non spécifiée) ont été confirmés sur une période de 6 ans entre 2006 et 2011 (<math>\pm</math> 145 000 naissances par année), et pas de mention de l'ASA.</p>
<p>Épidémiologie (variantes et maladies bénignes associées), évolution naturelle (état de latence et état symptomatique) et détectabilité de la maladie</p>	<p><b>Variantes</b></p> <p><b>Forme néonatale</b> : coma hyperammonémique sévère, souvent mortel</p> <p><b>Forme infantile</b> : hypotonie, retard de croissance staturo-pondéral, anorexie, vomissements chroniques ou troubles du comportement</p> <p><b>Forme tardive</b> : coma hyperammonémique ou troubles du comportement faisant évoquer des diagnostics psychiatriques. Se présente parfois pendant la grossesse [Thoene, 2004] (Orphanet).</p> <p>Chakrapani et ses collaborateurs [2010] décrivent l'incidence et l'évolution des principaux troubles du métabolisme du cycle de l'urée, d'après une série de 215 cas rapportés au Royaume-Uni.</p> <p>Aux États-Unis, une étude rétrospective de tous les cas d'hyperammonémie traités de 1982-2003 rapporte que 3 % des cas sont atteints d'ASA. Les premiers symptômes sont apparus dans le premier mois de vie dans 5 cas sur 7 [Summar <i>et al.</i>, 2008].</p>
<p><b>2. Le test de dépistage</b></p>	
<p>Performance du test (faux négatifs et faux positifs) et disponibilité du résultat en temps opportun</p>	<p><b>Test de 1<sup>re</sup> intention</b> : MS-MS. Dosage de l'acide argininosuccinique (<math>\uparrow</math>Asa) et (ou) de la citrulline (<math>\uparrow</math>Cit). Possibilité de combiner avec des marqueurs secondaires tels que les ratios Asa/Arg (<math>\uparrow</math>), Cit/Arg (<math>\uparrow</math>) et Cit/Phe (<math>\uparrow</math>).</p> <p><b>Test de 2<sup>e</sup> intention</b> : aucun</p> <p><b>Dépistage concomitant</b> : autres maladies dépistables par une <math>\uparrow</math>Cit : citrullinémie classique (CIT-1), citrullinémie de type 2 (CIT-2) et déficit en pyruvate carboxylase (PC). Cependant, seule l'ASA montre une <math>\uparrow</math>Asa.</p> <p><b>Faux positifs (FP) avec le marqueur Asa</b> : dans 2 études, aucun résultat FP n'a été rapporté (voir tableau annexé).</p> <p><b>Faux positifs (FP) avec le marqueur Cit</b> : la proportion de résultats FP varie de 0 à 4,8 par 100 000 nouveau-nés (6 études; voir tableau annexé).</p> <p><b>Faux négatifs (FN)</b> : aucun n'a été rapporté (voir tableau annexé).</p> <p><b>Temps opportun</b> : sur 5 cas détectés (3 études), 1 a eu une décompensation métabolique avant que le résultat du test soit connu; les 4 autres étaient asymptomatiques. Dans une série de 13 cas d'ASA en Malaisie [Chen <i>et al.</i>, 2010] (cas exclus du tableau annexé), 10 enfants ont présenté les premiers symptômes dans les 13 premiers jours de vie et les 3 autres entre 2 mois et 1 an.</p>

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
Investigation diagnostique	Le diagnostic repose sur l'hyperammoniémie et la chromatographie des acides aminés plasmatiques et urinaires, qui montre une élévation majeure de la citrulline, de la glutamine et de l'alanine, et un abaissement de l'arginine avec une acidurie orotique.
<b>3. Le traitement</b>	
Nature et efficacité du traitement ou de l'intervention	<p><b>Nature du traitement</b>  Épisode aigu : l'hyperammoniémie grave (&gt; 250 µmol/L) doit être traitée par l'hémodialyse [Tuchman et Batshaw, 2002].</p> <p>Traitement courant : le traitement repose sur un régime hypoprotidique strict à poursuivre à vie, ainsi qu'une supplémentation en arginine, et éventuellement en benzoate de sodium ou en phénylbutyrate de sodium.</p> <p><b>Efficacité du traitement</b>  Malgré le fait que les patients traités de façon précoce et continue s'en sortent mieux, les risques de décompensation métabolique sont importants et les complications demeurent majeures.</p> <p>Le pronostic des anomalies du cycle de l'urée est étroitement lié à l'âge du patient et à sa condition au moment du diagnostic [Fernandes <i>et al.</i>, 2006]. Il a été observé que le taux de mortalité est plus élevé chez les patients qui présentent des symptômes en phase néonatale (&gt; 65 %) par rapport à la phase tardive (~ 25 %) [Nassogne <i>et al.</i>, 2005; Bachmann, 2003]. Pour ce qui est des formes tardives, l'état neurologique du patient au moment du diagnostic influe fortement sur le pronostic. L'étendue des séquelles des trois quarts des patients qui survivent est variable et, dans 40 à 60 % des cas, le patient éprouve des problèmes d'apprentissage et des troubles neurologiques importants [Nassogne <i>et al.</i>, 2005; Bachmann, 2003].</p> <p>Il semble toutefois que l'état neurologique des patients chez qui un trouble du métabolisme du cycle de l'urée est dépisté et qui sont traités précocement serait meilleur que celui des patients chez qui la maladie est diagnostiquée cliniquement [Maestri <i>et al.</i>, 1991].</p>
Disponibilité de lignes directrices fondées sur les données probantes	Häberle et ses collaborateurs [2012] ont publié des lignes directrices pour le traitement des troubles du métabolisme du cycle de l'urée.

#### 4. Information tirée de programmes de dépistage

	L'Allemagne n'a pas retenu l'ASA dans son programme, au terme de son projet pilote en 2005 [Lindner <i>et al.</i> , 2011]. Kvedar et ses collaborateurs [1991] rapportent une série de 12 cas dépistés en Autriche, tous normaux au suivi.
--	---

Abréviations : Arg : arginine; ASA : acidurie argininosuccinique; Asa : acide argininosuccinique; CHUQ : Centre hospitalier universitaire de Québec; Cit : citrulline; FN : faux négatif; FP : faux positif; MS-MS : spectrométrie de masse en tandem; Phe : phénylalanine; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec.

**Performance de la MS-MS pour le dépistage de la citrullinémie classique (CIT-1), de la citrullinémie de type 2 (CIT-2) et de l'acidurie argininosuccinique (ASA)**

ÉTUDE (PAYS)	NOMBRE DE NOUVEAUX-NÉS	EIM VISÉES PAR LE DÉPISTAGE	MARQUEURS UTILISÉS	NOMBRE DE CAS D'EIM DÉTECTÉS	NOMBRE DE RÉSULTATS FAUX NÉGATIFS	NOMBRE DE RÉSULTATS FAUX POSITIFS	NOMBRE DE FAUX POSITIFS (n/100 000)
<b>Lund <i>et al.</i>, 2012 (Danemark)</b>	363 538	CIT-1	Cit et Cit/Arg	1 CIT-1	1 CIT-1	11	3,0
	504 049	ASA	Asa et (Asa/Arg ou Cit)	3 ASA	0	0	< 0,2
<b>Niu <i>et al.</i>, 2010 (Taiwan)</b>	592 717	CIT-1, CIT-2, ASA	Cit	5 CIT-1 10 CIT-2 1 ASA	1 CIT-2	10*	1,7
<b>Frazier <i>et al.</i>, 2006 (É.-U.)</b>	944 078 <sup>†</sup>	CIT-1, ASA	Cit	5 CIT-1	0	n. s.	n. s.
	239 415			1 CIT-1	0	3 <sup>‡</sup>	1,3
<b>Sander <i>et al.</i>, 2003 (Allemagne)</b>	610 000	CIT-1	Cit	12 CIT-1 3 ASA	n. s.	2 <sup>§</sup>	0,3
<b>Schulze <i>et al.</i>, 2003 (Allemagne)</b>	250 000	CIT-1	Cit, Orn/Cit, Cit/Arg	6 CIT-1	0	12 <sup>  </sup>	4,8
		ASA	Asa	0	0	0	< 0,4
<b>Zytkovicz <i>et al.</i>, 2001 (É.-U.)</b>	164 000	CIT-1, ASA	Cit et Cit/Arg	1 ASA	n. s.	2	1,2

Abréviations : Arg : arginine; Asa : acide argininosuccinique; ASA : acidurie argininosuccinique; Cit : citrulline; CIT-1 : citrullinémie classique; CIT-2 : citrullinémie de type 2; EIM : erreur innée du métabolisme; n. s. : non spécifié; Orn : ornithine.

**Note** : Le nombre de faux positifs fait référence au nombre de résultats faux positifs par 100 000 nouveau-nés testés.

\*Au test initial, 15 nouveau-nés ont obtenu un résultat positif, lesquels ont été immédiatement adressés à un spécialiste pour une confirmation diagnostique, et 68 nouveau-nés ont obtenu un résultat au-dessus d'un seuil limite (*borderline*); chez ceux-ci, on a répété le test à partir d'un second échantillon sanguin. Chez 11 de ces derniers, le résultat du test a été à nouveau au-dessus du seuil limite. Au total, 26 nouveau-nés ont donc fait l'objet d'une confirmation diagnostique, dont 10 ne présentaient pas d'EIM.

† L'étude présente les résultats pour 2 périodes différentes : une période de 8 ans (de 1997 à 2005) et une de 48 mois (de 2003 à 2004) au cours de laquelle le seuil du marqueur est demeuré stable.

‡ Au test initial, 4 nouveau-nés ont obtenu un résultat positif, lesquels ont été immédiatement adressés à un spécialiste pour une confirmation diagnostique, et 2 nouveau-nés ont obtenu un résultat au-dessus d'un seuil limite (*borderline*); chez ceux-ci, on a répété le test à partir d'un second échantillon sanguin. Aucun n'a obtenu un résultat à nouveau au-dessus du seuil limite. Des 4 nouveau-nés qui ont fait l'objet d'une confirmation diagnostique, 3 ne présentaient pas d'EIM.

§ 2 nouveau-nés ont obtenu un résultat positif au test initial et un résultat négatif à un test effectué sur un second échantillon.

|| Peut inclure des nouveau-nés qui n'ont pas fait l'objet d'une confirmation diagnostique mais pour lesquels un second échantillon sanguin a été requis.

**Apparition des symptômes par rapport à l'obtention du résultat du test de dépistage ou du diagnostic de l'acidurie argininosuccinique (ASA)**

ÉTUDE (PAYS)	NOMBRE DE CAS DÉTECTÉS	SYMPTOMATIQUES AVANT LE RÉSULTAT DU TEST	SYMPTOMATIQUES AU MOMENT DU DIAGNOSTIC
Lund <i>et al.</i> , 2012 (Danemark)	3 ASA	0/3	0/3
Niu <i>et al.</i> , 2010 (Taiwan)	1 ASA	1/1*	1/1
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 (É.-U.)	1 ASA <sup>†</sup>	n. s.	n. s.

Abréviations : ASA : acidurie argininosuccinique; non spécifié.

\* Décompensation métabolique.

† Asymptomatique et sans hyperammoniémie.

## RÉFÉRENCES

- Bachmann C. Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: A retrospective evaluation. *Eur J Pediatr* 2003;162(6):410-6.
- Chakrapani A, Champion M, Grunewald S, Lachmann R, Shortland G, Williams M, Morris AAM. Experience of urea cycle disorders in the United Kingdom. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 1):S119 [abstract].
- Chen BC, Ngu LH, Zabedah MY. Argininosuccinic aciduria: clinical and biochemical phenotype findings in Malaysian children. *Malays J Pathol* 2010;32(2):87-95.
- Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berghe G, Walter JH. Inborn metabolic diseases: Diagnosis and treatment. 4<sup>e</sup> éd. Heidelberg, Allemagne : Springer; 2006.
- 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, 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.
- James PM et Levy HL. The clinical aspects of newborn screening: Importance of newborn screening follow-up. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2006;12(4):246-54.
- Kvedar JC, Baden HP, Baden LA, Shih VE, Kolodny EH. Dietary management reverses grooving and abnormal polarization of hair shafts in argininosuccinase deficiency. *Am J Med Genet* 1991;40(2):211-3.
- Lindner M, Gramer G, Haege 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.
- Maestri NE, Hauser ER, Bartholomew D, Brusilow SW. Prospective treatment of urea cycle disorders. *J Pediatr* 1991;119(6):923-8.
- Nagamani SC, Erez A, Lee B. Argininosuccinate lyase deficiency. *Genet Med* 2012;14(5):501-7.
- Nassogne MC, Heron B, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Urea cycle defects: Management and outcome. *J Inherit Metab Dis* 2005;28(3):407-14.
- Niu DM, Chien YH, Chiang CC, Ho HC, Hwu WL, Kao SM, et al. Nationwide survey of extended newborn screening by tandem mass spectrometry in Taiwan. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 2):S295-305.

- Sander J, Jansen N, Sander S, Steuerwald U, Das AM, Scholl S, et al. Neonatal screening for citrullinaemia. *Eur J Pediatr* 2003;162(6):417-20.
- Schulze A, Lindner M, Kohlmuller D, Olgemoller 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.
- Scriver CR, réd. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8<sup>e</sup> éd. New York, NY : McGraw-Hill; 2001.
- Summar ML, Dobbelaere D, Brusilow S, Lee B. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. *Acta Paediatr* 2008;97(10):1420-5.
- Thoene JG. Citrullinemia type I. Dans : Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al., réd. *GeneReviews*. Seattle, WA : University of Washington; 2004. Disponible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1458/>.
- Tuchman M et Batshaw ML. Management of inherited disorders of ureagenesis. *Endocrinologist* 2002;12(2):99-109.
- 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.