NOTE DE CADRAGE

Dépistage néonatal du déficit en biotinidase et de la galactosémie

Évaluation à priori de l'opportunité d'un dépistage à la naissance en population générale en France

Document validé par le collège le 22 janvier 2025

Date de l'auto-saisine : 1er septembre 2023

Demandeur : Auto-saisine HAS

Service(s) : Service Évaluation en Santé Publique et Évaluation des Vaccins

Personne(s) chargée(s) du projet : Nadia NAOUR, Emmanuelle RIPOCHE

1. Présentation et périmètre

1.1. Demande

L'une des missions de la Haute Autorité de santé (HAS) est de recommander, sur la base d'une évaluation scientifique, la mise en œuvre de nouveaux dépistages ou l'évolution des dépistages existants, le cas échéant[1].

Le déficit en biotinidase (BIOT) (1) est une maladie génétique affectant le métabolisme de la biotine ou vitamine B8, ce qui empêche l'organisme de transformer correctement les protéines, les graisses et les glucides. Le déficit en biotinidase se caractérise par de graves symptômes pouvant apparaître au cours des premiers mois et pouvant conduire au coma puis au décès du fait des dommages neurologiques importants qu'il peut entraîner dans sa forme la plus sévère.

La galactosémie (GC) (2) consiste en un groupe de maladies liées à des mutations des gènes codant les 4 enzymes clés du métabolisme du galactose (un sucre présent dans le lait), dont le déficit entraîne une insuffisance de catabolisme du galactose par la voie de Leloir et des concentrations anormalement élevées de galactose et de ses métabolites dans les tissus et les liquides de l'organisme. Selon certaines études, la morbidité et la mortalité peuvent être élevées si le diagnostic et les mesures thérapeutiques sont posés trop tardivement.

[1] Article L1411-6-1 du Code de la santé publique

La HAS se saisit donc ce jour pour évaluer la pertinence d'inclure le déficit en biotinidase et/ou la galactosémie dans le programme national de dépistage néonatal (DNN).

1.2. Contexte

1.2.1. Le programme de dépistage néonatal en France

Le DNN est une intervention de santé publique visant à détecter dès la naissance certaines maladies rares mais graves. L'objectif est de mettre en œuvre, avant l'apparition de symptômes, des mesures appropriées afin d'éviter ou de limiter les conséquences négatives de ces maladies sur la santé des enfants.

En France, treize maladies[2] sont incluses dans le programme national du DNN, défini par l'arrêté du 22 février 2018 (3), modifié le 12 novembre 2020 (4) puis le 9 novembre 2022 (5) et le 31 juillet 2024 (6). Par ailleurs, trois recommandations élaborées par la HAS depuis 2022 sont à l'étude au ministère pour leur mise en œuvre et leur intégration programme du DNN : les déficits immunitaires combinés sévères (DICS) (7), le déficit en acyl-coenzyme A déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue (*Very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency* ou VLCAD) (8) et l'amyotrophie spinale (SMA) (9).

1.2.2. Le déficit en biotinidase

1.2.2.1. Étiologie

Le déficit en biotinidase est une maladie autosomique récessive causée par des mutations bi-alléliques du gène *BTD* (3p25), entraînant une activité réduite voire nulle de l'enzyme biotinidase (10). Les personnes ne peuvent alors pas recycler la biotine (vitamine B8), indispensable à la synthèse de certains acides gras et glucides, ainsi qu'à la décomposition des protéines.

1.2.2.2. Différentes formes de déficit en biotinidase et délais d'apparition des symptômes

Formes et tableaux cliniques

Le BIOT est classifié selon une description fonctionnelle, estimée à partir de l'activité enzymatique sérique résiduelle moyenne calculée sur la population générale : il peut être profond (< 10%) ou partiel (10 – 30%) (11). La maladie peut se présenter sous différents tableaux cliniques affectant de façon extrêmement variable le système nerveux, l'audition, la vision et la peau (12). Dans certains cas, des complications d'ordre métabolique telles que l'acidose cétose, l'hyperammoniémie et, moins fréquemment, l'acidurie organique peuvent survenir (10). Des manifestations cliniques respiratoires peuvent apparaitre chez des patients BIOT. Les patients diagnostiqués tardivement présentent souvent des signes cliniques graves comme la perte auditive et l'atrophie optique, qui peuvent être irréversibles (13).

Délais d'apparition des symptômes

Les nouveau-nés ayant un BIOT sont asymptomatiques à la naissance. Chez les patients non traités, les symptômes apparaissent généralement entre 2 et 5 mois, mais peuvent ne pas se manifester avant plusieurs années (14). Ces symptômes apparaitraient à 3 mois et demi en moyenne pour les BIOT

[2] Phénylcétonurie (PCU), hypothyroïdie congénitale (HC), drépanocytose (HbS), hyperplasie congénitale des surrénales (HCS), mucoviscidose (CF), déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaines moyennes (MCAD) et depuis le 1er janvier 2023 : homocystinurie (HCY), leucinose (MSUD), tyrosinémie de type 1 (TYR1), acidurie glutarique de type 1 (GA1), acidurie isovalérique (IVA), déficit en hydroxyacyl COA déshydrogénase à longue chaîne (LCHAD) et déficit d'absorption de la camitine (CUD)

profonds (15) avec un minimum estimé à 7 jours et un maximum de 10 ans. L'apparition de ces signes est plus importante au cours des premiers mois selon les protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) de 2022 en France (16).

1.2.2.3. Prise en charge et traitement actuels

Aucun traitement ne permet encore de guérir définitivement le BIOT. Le traitement spécifique est la supplémentation à vie avec de la biotine orale libre. Le pronostic des patients diagnostiqués est très bon, à condition qu'ils soient traités avant le début des symptômes et respectent le traitement avec de la biotine (17).

Indépendamment de leur génotype, chaque individu dépisté positif à un BIOT (<10% de la moyenne normale d'activité enzymatique) devrait recevoir un traitement à base de biotine après un diagnostic.

Le traitement est préconisé comme suit (11, 15, 18) :

- **Pour le déficit profond**
  - Biotine (5-10 mg/jour) per os, à adapter en fonction de la sévérité de la forme, sans modification de la dose en fonction de la prise de poids, en une prise,
  - Augmentation possible de la posologie à 15-20 mg/jour lors de la puberté ;
- **Pour le déficit partiel**
  - Supplémentation préconisée en biotine afin de prévenir l'apparition des symptômes (1-5 mg/jour),
  - Les opinions divergent quant au traitement du déficit partiel.

1.2.2.4. Épidémiologie

L'incidence du déficit de biotinidase rapportée dans la littérature se situe entre 1 /40 000 et 1 /60 000 naissances (1/137 000 pour le déficit profond et 1/110 000 pour le déficit partiel) (16). Une estimation fondée sur des données de programmes de dépistage néonatal de sept pays européens situait l'incidence à 1 /47 486 (19). En France, 48 cas étaient recensés dans la banque nationale de données maladies rares (BNDMR) au 1er mai 2024 (20).

1.2.2.5. Programmes de dépistage à l'étranger

Un dépistage organisé est en vigueur dans plusieurs pays à travers le monde selon certaines publications sur le plan national, provincial voire régional (19, 21-23), comme aux États-Unis (24) ou au Brésil (25). En Europe, plusieurs pays dont la Belgique, les Pays-Bas, l'Allemagne, l'Autriche, le Liechtenstein, l'Italie, la Suisse et la Suède ont mis des programmes de dépistage du BIOT en place (19, 26, 27).

À la suite d'évaluations menées en 2020 et 2022, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) au Québec et *UK National Screening Committee* (UK NSC) au Royaume-Uni n'ont pas recommandé pas l'introduction du déficit en biotinidase dans le programme de dépistage néonatal (12, 28).

Une nouvelle révision de cette opportunité d'inscrire le déficit en BIOT dans un programme de dépistage néonatal est prévue à l'horizon 2025 – 2026 au Royaume-Uni.

1.2.2.6. Examens de dépistage et de confirmation diagnostique

La méthode historique de dépistage est celle fondée sur la colorimétrie (29). Dans certains programmes, elle est désormais réalisée par fluorimétrie (22) (semi-quantitatif). Cette dernière méthode semble être plus performante (sensibilité et spécificité) que la méthode colorimétrique (30). D'autres

méthodes comme les tests multiplex sur plaque (22, 31), qui peuvent faciliter l'augmentation du nombre d'enzymes évaluées en une seule fois, existent désormais. L'ensemble de ces tests complexifient la comparabilité des programmes du fait d'une hétérogénéité.

Le diagnostic en plus d'une mesure de l'activité enzymatique de la biotinidase (test biochimique) peut reposer sur des tests génétiques. Les tests génétiques moléculaires consistent à réaliser des tests monogéniques. L'analyse de la séquence de la biotinidase est effectuée en premier lieu, suivie d'une recherche de délétion/duplication (32, 33) ciblée sur un gène si une seule variante pathogène est trouvée ou si aucune variante n'est trouvée.

1.2.3. La galactosémie

1.2.3.1. Étiologie

Les différentes formes de galactosémie (type I à IV précédemment décrits) sont dues à des mutations des gènes *GALT, GALK1*, *GALE* (9p13, 17q24, 1p36) et *GALM*, codant les quatre enzymes-clé du métabolisme du galactose dont le déficit entraîne une insuffisance de catabolisme du galactose par la voie de Leloir (34, 35). Les quatre formes de la maladie ont un mode de transmission autosomique récessif.

1.2.3.2. Différentes formes de galactosémie et délais d'apparition des symptômes

Formes de galactosémie

Différentes formes existent selon l'enzyme déficitaire (34) :

- Une forme classique sévère (type I), par déficit en galactose-1-phosphate uridyltransférase (GALT) pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Les manifestions graves comprennent l'hypotonie, des difficultés alimentaires, des vomissements, une perte de poids, des saignements et un ictère.

  Dans la variante de Duarte, l'activité enzymatique de GALT est partielle. Les symptômes cliniques sont souvent absents ou légers chez les enfants, mais les données sont contradictoires sur l'impact à long terme, notamment neurologique (36).
- Une forme légère, plus rare, par déficit en galactokinase (GALK) (type II) ;
- Une forme très rare de sévérité variable en fonction des organes atteints (forme périphérique, intermédiaire ou généralisée), par déficit en galactose épimérase (GALE) (type III) (37) ;
- Une forme légère et très rare par déficit en galactose mutarotase (GALM) (type IV).

> Pour la forme classique, l'*International Clinical Guideline of Classic galactosaemia* définit la maladie comme une activité enzymatique GALT absente ou profondément déficiente dans les globules rouges (typiquement <1%) et/ou analyse de l'ADN démontrant 2 variantes pathogènes (allèles) du gène *GALT (36)*.

Délai d'apparition des symptômes

Selon une revue systématique menée en 2020 par l'INESS au Québec, il est estimé qu'environ 60% des enfants atteints de la forme classique de la galactosémie développent des symptômes pendant les deux premières semaines de vie (12).

1.2.3.3. Prise en charge

Le traitement nutritionnel est considéré comme la thérapeutique de première ligne pour la galactosémie classique. Il s'agit d'un traitement à vie reposant sur un régime flexible associant fruits et légumes et des limites spécifiques pour l'apport en galactose (36, 38-41), visant à prévenir ou inverser la symptomatologie aiguë précoce associée à la consommation de galactose au cours des premiers mois de la vie (38). Cependant, des complications chroniques restent observées malgré la mise en place d'un régime (42, 43).

Des thérapies géniques et moléculaires sont en cours de développement mais n'en sont qu'à un stade préclinique (44).

1.2.3.4. Épidémiologie

L'incidence de la galactosémie varie selon la définition, le pays et les groupes ethniques (34, 45, 46).

- L'incidence de la galactosémie de type I (forme classique) varie de 1/60 000 à 1/40 000 dans les pays occidentaux. Le taux le plus élevé est rapporté en Irlande (1/24 000) (pouvant atteindre 1/430 chez les gens du voyage) et le taux le plus faible chez les personnes d'origine japonaise (1/788 000)**Erreur ! Signet non défini.**. La variante de Duarte est estimée 10 fois fréquente que l a galactosémie classique aux États-Unis.

  En France, au 1er mai 2024, 279 cas de galactosémie classique étaient répertoriés dans la base nationale de données de maladies rares en France (BNDMR) (20).
- La prévalence de la galactosémie varie de 1/2 200 000 à 1/50 000 pour le type II et de 1/70 000 à 1/6 700 pour le type III dans le monde, en fonction de l'origine ethnique. Moins de 10 cas ont été enregistré en France pour chacune de ces deux formes dans la BNDMR. Toutes populations confondues, la galactosémie de type IV a une prévalence estimée à environ 1/228 000.

1.2.3.5. Programmes de dépistage à l'étranger

Le dépistage de la galactosémie est en vigueur dans le cadre de programmes nationaux de dépistage néonatal dans plusieurs pays d'Europe tels que l'Autriche, l'Allemagne, le Danemark, les Pays-Bas, l'Italie, la Pologne, la Grèce, la Hongrie, la Suède, la Suisse (47), ainsi qu'aux États-Unis et dans certaines provinces canadiennes (48).

En 2020, le *UK National screening Committee* et l'INESSS n'ont pas recommandé l'inscription de la galactosémie au programme de dépistage néonatal au Royaume Uni (49) et au Québec (12) respectivement.

1.2.3.6. Examens de dépistage et de confirmation diagnostique

Les modalités de dépistage sont variables selon les pays disposant du DNN de la galactosémie (40, 46, 50, 51). : les deux principaux examens reposent sur le dosage du galactose total (galatose-1-phosphate + galactose) associé en première ou seconde intention à la mesure de l'activité enzymatique de GALT, par technique fluorimétrique. Si le dosage du galactose total est plus rapide et adapté au dépistage de masse, il ne permet pas d'identifier l'enzyme déficitaire et expose à un taux élevé de résultats faussement positifs ou négatifs. L'activité de GALT est, elle, très sensible à l'activité de la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) ainsi qu'aux conditions de manipulation et de transport (52-54).

La spectrométrie de masse par chromatographie en phase liquide (LC-MS/MS) permet de mesurer aussi bien la concentration de galactose que l'activité enzymatique du GALT et pourrait être utilisée seule à des fins de dépistage ou de diagnostic de la galactosémie. Selon plusieurs auteurs, cette méthode rapide à mettre en œuvre, présente en outre une meilleure spécificité que les techniques fluorimétriques et n'est pas sensible au déficit en G6PD (31, 55, 56). Compte-tenu de son utilisation récente

et encore rare dans le DNN de la galactosémie, il est attendu que les données publiées sur la performance soient limitées.

Selon l'*International Clinical Guideline of Classic galactosaemia* établi en 2017, le test de référence pour la confirmation du diagnostic de GALT repose sur la mesure quantitative de l'activité de l'enzyme GALT dans les érythrocytes (méthode par fluorescence ou radioactive) et/ou par l'identification de variants pathogène du gène *GALT* par séquençage moléculaire (46, 55, 56).

1.3. Enjeux

Des enjeux de différents ordres seront pris en compte dans le cadre de l'évaluation de l'opportunité de l'intégration du BIOT et de la GC dans le programme national du DNN :

- **Enjeux de santé publique :** ils concernent la prévention de la mortalité, de la morbidité et/ou du handicap dus aux maladies évaluées ;
- **Enjeux techniques et cliniques :** ils portent essentiellement sur la possibilité d'envisager la MS/MS comme technique de dépistage du BIOT et de la GC, sur la capacité de l'examen de dépistage d'identifier les différents types de BIOT et de GC et de limiter le risque de faux-positifs et de faux-négatifs. La prise en charge nutritionnelle ne permet pas d'éviter les complications à long terme de la GC et aucun traitement médicamenteux n'existe à ce jour pour la GC ;
- **Enjeux éthiques :** les conséquences de résultats faux-positifs ou faux-négatifs, de l'identification de formes asymptomatiques ou paucisymptomatiques de chaque maladie seront abordées ;
- **Enjeux organisationnels :** communs à toutes les maladies dépistées au sein du programme de DNN, ils portent en particulier sur le stock et la gestion des buvards, ainsi que la formation des personnels et le renforcement des collaborations entre les biologistes et les cliniciens.

1.4. Cibles

Ces recommandations de santé publique s'adressent aux décideurs, à savoir :

- La Direction de la Sécurité Sociale (DGS) ;
- La Direction générale de l'offre de soins (DGOS) ;
- Le Comité de Pilotage du DNN ;
- L'Assurance maladie.

1.5. Objectifs

L'objectif des travaux menés par la HAS vise à évaluer la pertinence du dépistage néonatal du déficit en biotinidase et de la galactosémie.

1.6. Délimitation du thème / questions à traiter

1.6.1. État des lieux de la recherche documentaire

La recherche documentaire s'appuie sur le processus décisionnel défini dans le guide méthodologique HAS autour du dépistage néonatal (57). Pour rappel, la méthodologie repose sur les six critères d'évaluation majeurs (Annexe 1), à savoir : la connaissance de l'histoire naturelle, la gravité de la maladie, l'efficacité du traitement, le bénéfice individuel d'une intervention précoce, la performance de l'examen biologique, et l'information en temps utile.

La revue systématique de la littérature a permis d'identifier de nombreuses publications depuis 2019 : 217 publications au total pour le BIOT et 327 publications au total pour la galactosémie[3]. Les listes de publications générées correspondent principalement aux critères d'évaluation majeurs, ainsi qu'aux aspects économiques et organisationnels.

1.6.2. Questions d'évaluation à traiter

Les questions d'évaluation à traiter sont listées ci-dessous et reposent sur les six critères majeurs définis dans le guide méthodologique relatif aux critères d'évaluation pour l'intégration de nouvelles maladies au programme national du dépistage à la naissance (57). Chaque question fera l'objet d'une revue exhaustive de la littérature :

- Évaluation de la gravité du BIOT et de la GC et de leur évolution dans le temps en l'absence de tout traitement (histoire naturelle), la morbidité y compris la perte de qualité de vie et la mortalité associées (des études épidémiologiques descriptives, des études en population, registres des malades) ;
- Évaluation du délai requis afin de rendre les résultats du dépistage de la maladie ;
- Évaluation de l'efficacité du traitement ;
- Évaluation des bénéfices individuels du dépistage ;
- Évaluation de la performance de l'examen pour le dépistage de la maladie, mesurée par les indicateurs classiques de spécificité, sensibilité, valeurs prédictives positives ; Capacité de l'examen de dépistage à discriminer les différentes formes de la maladie ;
- Évaluation du nombre de cas de la maladie à la naissance (des données de prévalence pour la population française, ou des pays occidentaux : Europe de l'Ouest, Amérique du Nord) ;
- Évaluation de l'impact économique et organisationnel de l'inclusion du BIOT et de la GC dans le DNN.

Pour répondre à certaines de ces questions, la synthèse des preuves sera déclinée selon les PICOT évaluant en particulier, dans le cadre du DNN de chacune des maladies BIOT et GC (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.** et **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) :

- ➔ L'efficacité du traitement ;
- ➔ Le bénéfice individuel d'une intervention précoce ;
- ➔ La performance de l'examen.

Tableau 1: PICOT pour l'évaluation du bénéfice clinique et du bénéfice individuel

Patients	Nouveau-nés
Intervention	Dépistage Néonatal (DNN) de la maladie concernée, réalisé à partir d'un échantillon de sang séché
Comparateur	Absence de DNN, prise en charge après diagnostic clinique
Critères d'évaluation	**Efficacité du dépistage néonatal *(efficacité du traitement / bénéfice individuel d'un dépistage précoce)* :** – Taux de survie ; – Délai jusqu'au décès dans les formes les plus sévères ; – Effets indésirables ; – Errance diagnostique ;

[3] Des doublons ou articles non pertinents peuvent figurer dans le volume des publications identifiées. De plus, d'autres articles peuvent être ajoutés manuellement et lors de la veille réalisée tout au long de l'évaluation.

	– Hospitalisations ; – Efficacité du traitement sur les critères suivants : • Fonction respiratoire (hyperventilation, apnée…), • Fonctions métaboliques (troubles intestinaux, troubles de l'alimentation), • Fonctions neurologiques et développement (poids corporel, échelle de comportement adaptatif de Vineland[4], hypotonie, ataxie…), • Pour le BIOT spécifiquement : - Audition et vision, - Symptômes dermatologiques (eczéma, alopécie, dermatite…) ; – Comparaison de l'efficacité du traitement chez les patients présymptomatiques par rapport à celle chez les patients repérés cliniquement, en cas d'identification d'études comparatives ; – Qualité de vie
Types d'études	Etudes comparatives sur le bénéfice d'un diagnostic précoce par rapport à un diagnostic tardif (notamment avec contrôle historique dépisté de manière clinique), études rapportant l'effet du traitement dans la prévention des séquelles et des complications graves, études observationnelles, études de cas

Tableau 2: PICOT pour l'évaluation de la performance

Patients	Nouveau-nés
Intervention	Dépistage Néonatal (DNN) de la maladie concernée, réalisé à partir d'un échantillon de sang séché
Comparateur	Démarche diagnostique
Critères d'évaluation	**Performance de l'examen de dépistage :** – Vrais positifs (les nouveau-nés positifs au test de dépistage et au test de confirmation) ; – Valeur prédictive positive (proportion des nouveau-nés qui ont la maladie parmi ceux qui ont un résultat positif à l'examen) ; – Taux de référence (correspond à la proportion de nouveau-nés qui ont eu un résultat de dépistage « positif » et qui ont été référés en vue d'une démarche diagnostique parmi les nouveau-nés qui ont participé au dépistage) ; – Taux de détection (correspond à la proportion de nouveau-nés atteints de ces maladies qui ont été identifiés parmi les nouveau-nés ayant participé au dépistage) ; – Capacité de l'examen à discriminer les différents phénotypes de la maladie (par la valeur de l'activité enzymatique résiduelle pour le BIOT et selon l'enzyme déficitaire pour GC).
Types d'études	Etudes comparatives, études observationnelles, études de cas

[4] Échelle de comportement adaptatif de Vineland (*Vineland Adaptive Behavior Scales*) : outil évaluant les comportements adaptatifs dans 4 domaines : communication (réceptive, expressive, écrite), autonomie (habiletés personnelles, domestiques, en communauté), socialisation (relations interpersonnelles, jeu et temps libres, capacités d'adaptation), motricité (motricité fine, motricité globale). Le score varie généralement de 20 à 160 pour chaque domaine. Un score plus élevé indique un niveau de comportement adaptatif plus développé.

2. Modalités de réalisation

☒ HAS

☐ Label

☐ Partenariat

2.1. Méthode de travail envisagée et actions en pratique pour la conduite du projet

Modalités générales d'évaluation

Ce travail sera élaboré conformément au guide méthodologique de la HAS relatif aux critères d'évaluation pour l'intégration de nouvelles maladies au programme national du dépistage à la naissance (57) et selon les étapes suivantes (58) :

- Instruction du dossier : les services de la HAS effectuent la synthèse et l'analyse scientifique des données disponibles nécessaires ;
- Constitution d'un groupe de travail (GT) ;
- Réunion avec les membres du GT et discussion ;
- Examen du projet de recommandation par la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP)
- Validation au Collège de la HAS
- Publication sur le site internet de la HAS

Modalités de recherche et sélection bibliographique

Les bases de données bibliographiques automatisées suivantes seront interrogées depuis 2019 :

- *Medline (National Library of Medicine, États-Unis);*
- *The Cochrane Library (Wiley Interscience, Etats-Unis) ;*
- Embase ;
- Science Direct (Elsevier) ;
- *HTA Database (International Network of Agencies for Health Technology Assessment).*

Les sites internet internationaux pertinents (OMS, NITAG, sociétés savantes…) seront explorés en complément des sources interrogées systématiquement.

Modalités d'extraction et d'analyse des données

Des publications à comité de lecture, des revues, des études cliniques (des études comparatives, des études observationnelles, des études épidémiologiques descriptives, des études en population), des études des cas (maladies rares), des données de registres, des consensus européens, des consensus internationaux, et des recommandations seront retenus et analysés.

La qualité méthodologique des publications retenues sera évaluée avec les grilles d'analyse suivantes : PRISMA pour les méta-analyses ; AGREE 2 pour les recommandations ; R-AMSTAR-2 pour les revues systématiques ; méthode d'analyse de la littérature ANAES (59) et méthode ADAPT (60) pour les essais cliniques randomisés ou non ; grille de contrôle méthodologique du NICE pour les études d'efficacité en vie réelle. Le nombre des études identifiées, sélectionnées et retenues ou exclues, avec les motifs d'exclusion, le cas échéant, seront rapportés.

2.2. Composition qualitative des groupes

Un groupe de travail multidisciplinaire, sera constitué par la HAS et comprendra un ou deux pédiatre(s) spécialisé(s) dans les maladies métaboliques, un biologiste moléculaire, un biochimiste, ainsi qu'un représentant d'association d'usagers et de familles concernés par la GC et/ou le BIOT, ou à défaut des maladies métaboliques.

A cet effet, un appel à candidature sera publié sur le site internet de la HAS et les organismes professionnels ainsi que les associations d'usagers suivants seront sollicités :

- Conseil national professionnel de pédiatrie (CNPP) ;
- Conseil national professionnel de biologie médicale (CNPBM) ;
- Alliance maladies rares (AMR) ;
- Association des familles Galactosémiques de France (AFGF).

Un membre de l'agence de la biomédecine sera également convié en tant que partenaire institutionnel pour la relecture du rapport d'évaluation.

2.3. Productions prévues

La production envisagée répondra au format d'une recommandation en santé publique.

3. Calendrier prévisionnel des productions

- Passage en commission de la note de cadrage : 14 janvier 2025
- Passage en COI de la note de cadrage : janvier 2025
- Passage en commission de la recommandation : juillet 2025
- Validation de la recommandation par le Collège : juillet 2025

Partie réservée à l'usage interne

N°EVAMED : ECO-SP-479

4. Stratégie prévisionnelle de mise en œuvre de la productionMesures d'impact envisagées

Intégration le cas échéant de la galactosémie et du déficit en biotinidase au programme de DNN.

4.2. Plan d'actions

Présentation de la recommandation en santé publique lors du congrès de la Société française de dépistage néonatal.

5. Ressources prévisionnelles

5.1. Ressources humaines

L'évaluation sera conduite et coordonnée au sein du Service évaluation en santé publique et évaluation des vaccins (SESPEV) par deux cheffes de projet avec l'appui d'un adjoint à la cheffe de service et de la cheffe de service. Une documentaliste ainsi qu'une assistante documentaliste seront associées à ce travail.

5.2. Dépenses de fonctionnement associées

- Réunion d'un groupe d'experts avec frais de déplacement ;
- Relecture typographique du rapport par un prestataire externe ;
- Traduction en anglais de la synthèse du rapport par un prestataire externe.

5.3. Communication et diffusion

- Rapport de la recommandation en santé publique, synthèse et décision du Collège de la HAS.
- Communiqué de presse.

5.4. Traduction

Synthèse en anglais

Annexe

Logigramme décisionnel fondé sur six critères majeurs

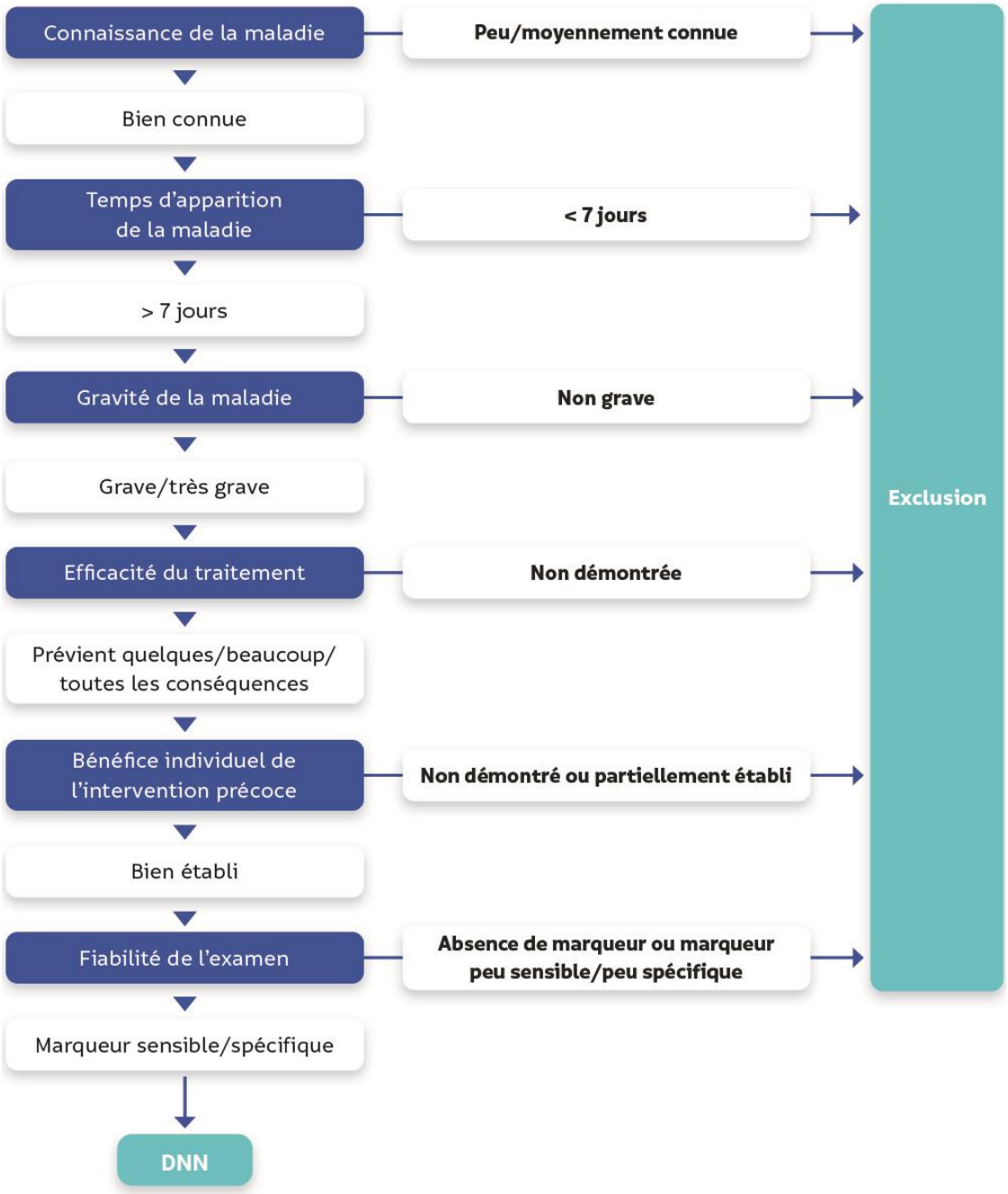

Table des tableaux

Tableau 2: PICOT pour l’évaluation du bénéfice clinique et du bénéfice individuel 7
Tableau 3: PICOT pour l’évaluation de la performance 8

Références bibliographiques

1. Rigal O. Biotinidase. Encycl Méd Chir Biologie médicale 2006;[90-10-0215]:1-5. https://dx.doi.org/10.1016/S0000-0000(06)48084-0

2. Orphanet, Rubio-Gozalbo ME. Galactosémie [En ligne] 2011. https://www.orpha.net/fr/disease/detail/352

3. Arrêté du 22 février 2018 relatif à l'organisation du programme national de dépistage néonatal recourant à des examens de biologie médicale [En ligne]. https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000036650121

4. Arrêté du 12 novembre 2020 modifiant l'arrêté du 22 février 2018 relatif à l'organisation du programme national de dépistage néonatal recourant à des examens de biologie médicale [En ligne]. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042521346

5. Arrêté du 9 novembre 2022 modifiant l'arrêté du 22 février 2018 relatif à l'organisation du programme national de dépistage néonatal recourant à des examens de biologie médicale [En ligne]. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000046566271

6. Arrêté du 31 juillet 2024 modifiant l'arrêté du 22 février 2018 relatif à l'organisation du programme national de dépistage néonatal recourant à des examens de biologie médicale [En ligne]. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000050069566

7. Haute Autorité de Santé. La HAS propose l'extension du dépistage néonatal au déficit immunitaire combiné sévère (DICS). communiqué de presse [En ligne] 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3315037/fr/la-has-propose-l-extension-du-depistage-neonatal-au-deficit-immunitaire-combine-severe-dics

8. Haute Autorité de Santé. Dépistage néonatal : réévaluation de l'opportunité d'intégrer cinq erreurs innées du métabolisme au programme de DNN. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-02/recommandation_depistage_nenatal_reevaluation_de_lopportunite_dintegrer_5_eim_au_programme_de_dnn_2024-02-13_11-49-14_144.pdf

9. Haute Autorité de Santé. Dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale. Évaluation a priori de l'extension du dépistage en population générale en France. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-06/depistage_neonatal_de_lamyotrophie_spinale_-_evaluation_a_priori_de_lextension_du_depistage_en_population_generale_en_france.pdf

10. Orphanet, Wolf B. Déficit en biotinidase [En ligne] 2020. https://www.orpha.net/fr/disease/detail/79241

11. Zempleni J, Hassan YI, Wijeratne SSK. Biotin and biotinidase deficiency. Expert Rev Endocrinol Metab 2008;3(6):715-24. https://dx.doi.org/10.1586/17446651.3.6.715

12. Institut national d'excellence en santé. Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin du déficit en biotinidase (BIOT). Québec: INESSS; 2020.

13. Wolf B, Spencer R, Gleason T. Hearing loss is a common feature of symptomatic children with profound biotinidase deficiency. J Pediatr 2002;140(2):242-6. https://dx.doi.org/10.1067/mpd.2002.121938

14. Wolf B, Heard GS, Jefferson LG, Proud VK, Nance WE, Weissbecker KA. Clinical findings in four children with biotinidase deficiency detected through a statewide neonatal screening program. N Engl J Med 1985;313(1):16-9. https://dx.doi.org/10.1056/nejm198507043130104

15. Wolf B. Biotinidase deficiency: "if you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have". Genet Med 2012;14(6):565-75. https://dx.doi.org/10.1038/gim.2011.6

16. Centre de référence des épilepsies rares Marseille, Centre de référence des épilepsies rares Lille. Epilepsies vitamino-sensibles. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Marseille; Lille: CRMR; 2022. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/pnds_epilepsies_vitamino-sensibles_2022.pdf

17. Dépistage néonatal. Déficit en biotinidase [En ligne]. Bruxelles: ONE; 2024. https://www.depistageneonatal.be/depistage-danomalies-congenitales/quelles-sont-les-maladies-depistees/deficit-en-biotinidase/

18. Wolf B. Successful outcomes of older adolescents and adults with profound biotinidase deficiency identified by newborn screening. Genet Med 2017;19(4):396-402. https://dx.doi.org/10.1038/gim.2016.135

19. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. J Inherit Metab Dis 2007;30(4):430-8. https://dx.doi.org/10.1007/s10545-007-0644-5

20. Banque nationale de données maladies rares. Nombre de cas par maladie rare dans la BNDMR [En ligne]. Paris: Ministère de la Santé et de la Prévention; 2024. https://www.bndmr.fr/publications/nombre-de-cas-par-mr/

21. Wolf B, Heard GS. Screening for biotinidase deficiency in newborns: worldwide experience. Pediatrics 1990;85(4):512-7.

22. Strovel ET, Cowan TM, Scott AI, Wolf B. Laboratory diagnosis of biotinidase deficiency, 2017 update: a technical standard and guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genet Med 2017;19(10). https://dx.doi.org/10.1038/gim.2017.84

23. Spiekerkoetter U, Krude H. Target diseases for neonatal screening in Germany. Dtsch Arztebl Int 2022;119(17):306-16. https://dx.doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0075

24. Watson MS, Mann MY, Lloyd-Puryear MA, Rinaldo P, Howell RR. Executive summary. Genet Med 2006;8:S1-S11. https://dx.doi.org/10.1097/01.gim.0000223891.82390.ad

25. Borsatto T, Sperb-Ludwig F, Lima SE, MR SC, PA SF, S. Camelo J J, *et al.* Biotinidase deficiency: genotype-biochemical phenotype association in Brazilian patients. PLoS ONE 2017;12(5):e0177503. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0177503

26. Semeraro D, Verrocchio S, Di Dalmazi G, Rossi C, Pieragostino D, Cicalini I, *et al.* High incidence of partial biotinidase deficiency in the first 3 years of a regional newborn screening program in Italy. Int J Environ Res Public Health 2022;19(13). https://dx.doi.org/10.3390/ijerph19138141

27. Maguolo A, Rodella G, Dianin A, Monge I, Messina M, Rigotti E, *et al.* Newborn screening for biotinidase deficiency. The experience of a regional centerin Italy. Front Pediatr 2021;9:661416. https://dx.doi.org/10.3389/fped.2021.661416

28. UK National Screening Committee. Newborn screening programme. Biotinidase deficiency [En ligne]. London: UK NSC; 2024. https://view-health-screening-recommendations.service.gov.uk/biotinidase-deficiency/

29. Heard GS, Secor McVoy JR, Wolf B. A screening method for biotinidase deficiency in newborns. Clin Chem 1984;30(1):125-7. https://dx.doi.org/10.1093/clinchem/30.1.125

30. Iseri-Erten SO, Dikmen ZG, Ulusu NN. Comparison of spectrophotometric and

fluorimetric methods in evaluation of biotinidase deficiency. J Med Biochem 2016;35(2):123-9. https://dx.doi.org/10.1515/jomb-2016-0004

31. Hong X, Sadilek M, Gelb MH. A highly multiplexed biochemical assay for analytes in dried blood spots: application to newborn screening and diagnosis of lysosomal storage disorders and other inborn errors of metabolism. Genet Med 2020;22(7):1262-8. https://dx.doi.org/10.1038/s41436-020-0790-9

32. Wolf B. First microdeletion involving only the biotinidase gene that can cause biotinidase deficiency: a esson for clinical practice. Mol Genet Metab Rep 2016;6:74-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2016.02.006

33. Senanayake DN, Jasinge EA, Pindolia K, Wanigasinghe J, Monaghan K, Suchy SF*, et al.* First contiguous gene deletion causing biotinidase deficiency: the enzyme deficiency in three Sri Lankan children. Mol Genet Metab Rep 2015;2:81-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2015.01.005

34. Badiu Tisa I, Achim AC, Cozma-Petrut A. The importance of neonatal screening for galactosemia. Nutrients 2022;15(1). https://dx.doi.org/10.3390/nu15010010

35. Wada Y, Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Takezawa Y, Iwasawa S*, et al.* Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. Genet Med 2019;21(6):1286-94. https://dx.doi.org/10.1038/s41436-018-0340-x

36. Welling L, Bernstein LE, Berry GT, Burlina AB, Eyskens F, Gautschi M*, et al.* International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. J Inherit Metab Dis 2017;40(2):171-6. https://dx.doi.org/10.1007/s10545-016-9990-5

37. Derks B, Demirbas D, Arantes RR, Banford S, Burlina AB, Cabrera A*, et al.* Galactose epimerase deficiency: lessons from the GalNet registry. Orphanet J Rare Dis 2022;17(1):331. https://dx.doi.org/10.1186/s13023-022-02494-4

38. Coelho AI, Rubio-Gozalbo ME, Vicente JB, Rivera I. Sweet and sour: an update on classic galactosemia. J Inherit Metab Dis 2017;40(3):325-42. https://dx.doi.org/10.1007/s10545-017-0029-3

39. Frederick AB, Cutler DJ, Fridovich-Keil JL. Rigor of non-dairy galactose restriction in early childhood, measured by retrospective survey, does not associate with severity of five long-term outcomes quantified in 231 children and adults with classic galactosemia. J Inherit Metab Dis 2017;40(6):813-21. https://dx.doi.org/10.1007/s10545-017-0067-x

40. Jumbo-Lucioni PP, Garber K, Kiel J, Baric I, Berry GT, Bosch A*, et al.* Diversity of approaches to classic galactosemia around the world: a comparison of diagnosis, intervention, and outcomes. J Inherit Metab Dis 2012;35(6):1037-49. https://dx.doi.org/10.1007/s10545-012-9477-y

41. Rubio-Gozalbo ME, Haskovic M, Bosch AM, Burnyte B, Coelho AI, Cassiman D*, et al.* The natural history of classic galactosemia: lessons from the GalNet registry. Orphanet J Rare Dis 2019;14(1):86. https://dx.doi.org/10.1186/s13023-019-1047-z

42. Welsink-Karssies MM, Ferdinandusse S, Geurtsen GJ, Hollak CEM, Huidekoper HH, Janssen MCH*, et al.* Deep phenotyping classical galactosemia: clinical outcomes and biochemical markers. Brain Commun 2020;2(1):fcaa006. https://dx.doi.org/10.1093/braincomms/fcaa006

43. Cangemi G, Barco S, Barbagallo L, Di Rocco M, Paci S, Giovannini M*, et al.* Erythrocyte Galactose-1-phosphate measurement by GC-MS in the monitoring of classical galactosemia. Scand J Clin Lab Invest 2012;72(1):29-33. https://dx.doi.org/10.3109/00365513.2011.622409

44. Succoio M, Sacchettini R, Rossi A, Parenti G, Ruoppolo M. Galactosemia: biochemistry, molecular genetics, newborn screening, and treatment. Biomolecules 2022;12(7). https://dx.doi.org/10.3390/biom12070968

45. Coss KP, Doran PP, Owoeye C, Codd MB, Hamid N, Mayne PD*, et al.* Classical galactosaemia in Ireland: incidence, complications and outcomes of treatment. J Inherit Metab Dis 2013;36(1):21-7. https://dx.doi.org/10.1007/s10545-012-9507-9

46. Pasquali M, Yu C, Coffee B. Laboratory diagnosis of galactosemia: a technical standard and guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med 2018;20(1):3-11. https://dx.doi.org/10.1038/gim.2017.172

47. Wilsdon T, Saada R, Ferguson M, River C. A landscape assessment of newborn screening in Europe [En ligne]: Technology Networks; 2024. https://www.technologynetworks.com/diagnostics/blog/a-landscape-assessment-of-newborn-screening-in-europe-359964

48. Shared Health. Newborn screening in Manitoba – Helping your baby get a healthy start [En ligne]. Winnipeg: Shared Health; 2024. https://sharedhealthmb.ca/services/diagnostic/cpl/newborn-screening/

49. UK National Screening Committee. Newborn screening programme. Galactosaemia [En ligne]. London: UK NSC; 2024. https://view-health-screening-recommendations.service.gov.uk/galactosaemia/

50. Varela-Lema L, Paz-Valinas L, Atienza-Merino G, Zubizarreta-Alberdi R, Villares RV, López-García M. Appropriateness of newborn screening for classic galactosaemia: a systematic review. J Inherit Metab Dis 2016;39(5):633-49. https://dx.doi.org/10.1007/s10545-016-9936-y

51. Centre fédéral d'expertise des soins de santé. Multi criteria decision analysis to select priority diseases for newborn blood screening. KCE REPORT 267S. Brussels: KCE; 2016. https://kce.fgov.be/sites/default/files/2021-11/KCE_267_S_Newborn_blood_screening_1.pdf

52. Newborn Screening Ontario. Galactosemia [En ligne]. Ottawa: Children's Hospital of Eastern Ontario; 2024. https://www.newbornscreening.on.ca/en/results/screen-positive-results/disease-information/galactosemia/#:~:text=In%20Ontario%2C%20a%20heel%20prick,25%20treatable%20diseases%2C%20including%20galactosemia.

53. Ohlsson A, Guthenberg C, von Döbeln U. Galactosemia screening with low false-positive recall rate: the Swedish experience. Dans: JIMD Reports. Berlin, Heidelberg: Springer; 2011. p. 113-7.

54. Health Resources and Services Administration. Classic galactosemia [En ligne]. Rockville: HRSA; 2024. https://newbornscreening.hrsa.gov/conditions/classic-galactosemia

55. Cohen AS, Baurek M, Lund AM, Duno M, Hougaard DM. Including classical galactosaemia in the expanded newborn screening panel using tandem mass spectrometry for galactose-1-phosphate. Int J Neonatal Screen 2019;5(2):19. https://dx.doi.org/10.3390/ijns5020019

56. Li Y, Ptolemy AS, Harmonay L, Kellogg M, Berry GT. Quantification of galactose-1-phosphate uridyltransferase enzyme activity by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Clin Chem 2010;56(5):772-80. https://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2009.140459

57. Haute Autorité de Santé. Dépistage néonatal. Critères d'évaluation pour l'intégration de nouvelles maladies au programme national du dépistage à la naissance. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-03/guide_methodologique_depistage_neonatal.pdf

58. Haute Autorité de Santé. Exigences communes à toutes les productions de la HAS. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014. https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/methodes_has_exigences_communes.pdf

59. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Guide méthodologique. Paris: ANAES; 2000. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/analiterat.pdf

60. Haute Autorité de Santé. Méthode et processus d'adaptation des recommandations pour la pratique clinique existantes. Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/method_process_adaptation_rpc_2.pdf