


Évaluation de la pertinence du dépistage  
néonatal sanguin du déficit en  
biotinidase (BIOT)

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

Direction de l'évaluation et de la pertinence des  
modes d'intervention en santé





# Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin du déficit en biotinidase (BIOT)

## *Rédaction*

Julie Brunet  
Ingeborg Blancquaert  
Mélanie Lalancette-Hébert  
Maryse St-Louis

## *Coordination scientifique*

Mélanie Martin  
Julie Lessard

## *Direction*

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 ses réunions du 17 octobre 2019 et du 23 janvier 2020.

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

### **Membres de l'équipe de projet**

#### **Auteurs**

Julie Brunet, Ph. D.  
Ingeborg Blancquaert, Ph. D.  
Mélanie Lalancette-Hébert, Ph. D.  
Maryse St-Louis, Ph. D.

#### **Collaborateurs internes**

Joël Brabant, M. Sc.  
Wilber Deck, M.D., M. Sc.  
Jean-François Boivin, M.D., D. Sc.

#### **Coordonnatrices scientifiques**

Mélanie Martin, Ph. D.  
Julie Lessard, Ph. D.

#### **Adjoint à la directrice**

Yannick Auclair, Ph. D.

#### **Directrice**

Michèle de Guise, M.D., FRCPC

#### **Repérage d'information scientifique**

Lysane St-Amour, M.B.S.I.

#### **Gestion de l'information**

Mike Benigeri, Ph. D.  
José Perez, M. Sc.

#### **Soutien administratif**

Jacinthe Clusiau

---

### **Équipe de l'édition**

Denis Santerre  
Hélène St-Hilaire  
Nathalie Vanier

#### **Sous la coordination de**

Renée Latulippe, M.A.

#### **Avec la collaboration de**

Littera Plus, révision linguistique  
Mark A. Wickens, traduction

---

### **Dépôt légal**

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020  
Bibliothèque et Archives Canada, 2020  
ISBN 978-2-550-87136-1 (PDF) INESSS

© Gouvernement du Québec, 2020

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 du déficit en biotinidase (BIOT). Rapport rédigé par Julie Brunet, Ingeborg Blancquaert, Mélanie Lalancette-Hébert et Maryse St-Louis. Québec, Qc : INESSS; 2020. 90 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<sup>me</sup> Caroline Barr**, infirmière, Hôpital Fleurimont, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

**M<sup>me</sup> Marie-Hélène Bourdages**, nutritionniste, CHU de Québec – Université Laval, CHUL

**D<sup>r</sup> Yves Giguère**, médecin biochimiste, CHU de Québec – Université Laval

**D<sup>re</sup> Rachel Laframboise**, généticienne médicale avec expertise en erreurs innées du métabolisme (clinique), CHU de Québec – Université Laval, CHUL

**D<sup>re</sup> Isabelle De Bie**, médecin généticien et généticienne clinique moléculaire, directrice du programme de diagnostic prénatal et directrice clinique, laboratoire intégré de diagnostic moléculaire du Centre universitaire de santé McGill

**M<sup>me</sup> Jessica Le Clerc-Blain**, conseillère en génétique, assistante de recherche au Centre de recherche du CHU Sainte-Justine

## Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques

### Présidence

**D<sup>re</sup> Ewa Sidorowicz**, médecin interniste, directrice des services professionnels, Centre universitaire de santé McGill

### Vice-présidence

**D<sup>re</sup> Claire Gagné**, médecin de famille, médecin-conseil, pratiques cliniques et préventives, Direction régionale de santé publique de Montréal

### Membres

**D<sup>r</sup> Paul Brassard**, médecin en santé publique et médecine préventive, professeur agrégé, Département de médecine, Université McGill, chercheur clinicien, Division d'épidémiologie clinique, CUSM

**D<sup>re</sup> Nathalie Cormier**, médecin de famille, GMF Harricana, adjointe à la directrice locale de programme, GMF-U Les Eskers

**D<sup>re</sup> Madeleine Durand**, spécialiste en médecine interne, professeure agrégée 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<sup>r</sup> Michel Labrecque**, médecin de famille, professeur émérite, Faculté de médecine, Département de médecine familiale et de médecine d'urgence, Université Laval

**M<sup>me</sup> Emmanuelle Lévesque**, avocate et associée universitaire, 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

### **Comité de suivi**

**D<sup>re</sup> Isabelle Noiseux**, médecin de famille, directrice adjointe à la formation professionnelle, Fédération des médecins omnipraticiens du Québec

**M. Guillaume Sillon**, conseiller en génétique, CUSM, Association des conseillères et conseillers en génétique du Québec

**M<sup>me</sup> Geneviève Lafrance**, nutritionniste, CIUSSS de l'Estrie - CHUS, Association des nutritionnistes cliniciens du Québec

**D<sup>r</sup> Marc Girard**, interniste, directeur des services professionnels, CHU Sainte-Justine

**D<sup>re</sup> Alina Levtova**, médecin généticien, CHUM, Association des médecins généticiens du Québec

**D<sup>re</sup> Fabienne Parente**, médecin biochimiste et membre du Collège canadien des généticiens médicaux (CCGM), CHU Sainte-Justine, Association des médecins biochimistes du Québec

**M<sup>me</sup> Joanie Belleau**, conseillère de la pratique à l'OIIQ, Ordre des infirmières et infirmiers du Québec

**M<sup>me</sup> Isabelle Tremblay**, psychologue en neurodéveloppement et génétique, CHU Sainte-Justine, Ordre des psychologues du Québec

**M<sup>me</sup> Gail Ouellette**, présidente-fondatrice du Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO), responsable du Centre d'information et de ressources en maladies rares du RQMO et conseillère génétique

**D<sup>r</sup> Dany Harvey**, pédiatre et secrétaire du conseil d'administration de l'Association des pédiatres du Québec, Association des pédiatres du Québec

**D<sup>re</sup> Isabelle Mondou**, conseillère en éthique clinique, Collège des médecins du Québec

### **Autre contribution**

L'Institut tient aussi à remercier la personne suivante qui a agi à titre de lectrice externe :

**M<sup>me</sup> Andrea Lasserre**, Ph. D., chef de projets scientifiques, Service Evaluation Économique et Santé Publique, Haute Autorité de Santé, France

## Déclaration de conflits d'intérêts

Le **D<sup>r</sup> Yves Giguère**, expert du comité consultatif en tant que médecin biochimiste, est également le directeur du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin (PQDNS).

La **D<sup>re</sup> Fabienne Parente**, membre du comité de suivi en tant que médecin biochimiste et membre du Collège canadien des généticiens médicaux (CCGM), est également membre du Comité consultatif sur le dépistage néonatal sanguin et urinaire du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire (PQDNSU).

**M<sup>me</sup> Gail Ouellette**, membre du comité de suivi en tant que présidente-fondatrice du RQMO, est également responsable du Centre d'information et de ressources en maladies rares du RQMO et conseillère en génétique. Le RQMO a reçu des subventions et commandites de compagnies pharmaceutiques, mais aucune en lien avec l'une des maladies concernées par le dépistage néonatal.

**M<sup>me</sup> Geneviève Lafrance**, membre du comité de suivi en tant que nutritionniste membre de l'Association des nutritionnistes cliniciens du Québec, a reçu des honoraires de compagnies spécialisées en nutrition médicale pour des activités organisées en lien avec des maladies métaboliques héréditaires.

## 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.....	VI
SIGLES ET ACRONYMES.....	X
GLOSSAIRE.....	XI
MANDAT.....	1
1. MÉTHODOLOGIE SOMMAIRE.....	3
1.1. Question décisionnelle.....	3
1.2. Questions d'évaluation.....	3
1.2.1. Question d'évaluation principale.....	3
1.2.2. Questions d'évaluation spécifiques.....	3
1.3. Démarche d'évaluation.....	3
1.3.1. Données issues de la littérature.....	3
1.3.2. Données issues de processus de consultation.....	4
1.4. Formulation de la recommandation et gestion des conflits d'intérêts.....	4
2. PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ.....	5
2.1. Étiologie.....	5
2.2. Épidémiologie.....	7
2.3. Présentation clinique.....	8
2.3.1. Déficit profond.....	8
2.3.2. Déficit partiel.....	9
2.4. Moment de l'apparition des premiers symptômes.....	9
3. MODALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES.....	12
3.1. Modalités diagnostiques.....	12
3.2. Modalités de traitement et suivi.....	13
3.2.1. Traitement initial et en phase symptomatique aiguë.....	13
3.2.2. Traitement et surveillance à long terme.....	14
3.2.3. Efficacité du traitement.....	14
3.2.4. Innocuité du traitement.....	16
3.3. Pronostic.....	16
4. PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE.....	18
4.1. Description des études primaires.....	18
4.1.1. Population et prélèvement sanguin.....	18
4.1.2. Tests de dépistage.....	18
4.1.3. Confirmation diagnostique.....	19
4.1.4. Faux négatif.....	20
4.2. Résultats de performance.....	24
4.2.1. Sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive.....	24

4.2.2. Taux de référence et taux de détection.....	24
5. EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL.....	28
5.1. Devis d'étude et méthodologie.....	28
5.2. Développement somatique et psychomoteur.....	29
5.3. Besoins en ressources spécialisées.....	29
5.4. Limites de l'étude.....	31
6. INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL.....	32
6.1. Faux positifs.....	32
6.2. Cas bénins.....	32
6.3. Porteurs sains.....	33
6.4. Autres membres de la famille.....	33
7. STATUT DU DÉPISTAGE NÉONATAL.....	35
8. ASPECTS ORGANISATIONNEL ET ÉCONOMIQUE.....	40
8.1. Revue de littérature sur les enjeux organisationnels.....	40
8.2. Revue de la littérature économique.....	43
DISCUSSION.....	45
PROCESSUS DÉLIBÉRATIF ET RECOMMANDATION.....	53
RÉFÉRENCES.....	56
ANNEXE A.....	67
Méthodologie.....	67
ANNEXE B.....	75
Stratégie de repérage de la littérature scientifique et de la littérature grise.....	75
ANNEXE C.....	88
Processus de sélection de la littérature pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage du BIOT.....	88
ANNEXE D.....	89
Raisons de l'exclusion des publications non retenues pour l'évaluation de la performance, de l'efficacité et de l'innocuité du dépistage du BIOT.....	89

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Prévalence du BIOT à la naissance aux États-Unis, en Ontario et au Québec .....	7
Tableau 2	Présentation clinique du BIOT profond.....	9
Tableau 3	Âge moyen à l'apparition des symptômes dans des séries de cas de patients repérés cliniquement.....	10
Tableau 4	Âge moyen à l'apparition des symptômes des patients repérés par dépistage néonatal dans des séries de cas et programmes de dépistage .....	11
Tableau 5	Symptômes neurologiques et quotient intellectuel chez les patients atteints d'un BIOT profond repérés par dépistage néonatal traités ou non à la biotine .....	15
Tableau 6	Description des études primaires et des résultats du test de dépistage néonatal sanguin du BIOT .....	21
Tableau 7	Résultats sur la performance du test de dépistage néonatal sanguin du BIOT par la mesure de l'activité enzymatique.....	26
Tableau 8	Comparaison des patients atteints d'un BIOT profond qui ont participé à un dépistage néonatal avec ceux identifiés à la suite de manifestations cliniques en fonction de l'activité enzymatique résiduelle .....	30
Tableau 9	Prises de position en défaveur du dépistage néonatal populationnel du BIOT .....	37
Tableau 10	Prises de position en faveur du dépistage néonatal populationnel du BIOT.....	38

## LISTE DES FIGURES

Figure 1	Cycle de la biotine .....	6
----------	---------------------------	---



# RÉSUMÉ

## Mandat

Les erreurs innées du métabolisme (EIM) sont des maladies métaboliques héréditaires rarement observées chez les nouveau-nés, qui sont causées par des variants génétiques dans un gène codant pour une enzyme ou un transporteur impliqué dans une voie métabolique. Le moment de l'apparition des symptômes et la sévérité des manifestations cliniques diffèrent selon les EIM, mais aussi selon les patients. 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, comme le jeûne. Le principal objectif du dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme est de repérer les nouveau-nés atteints d'une EIM avant l'apparition des symptômes et de les prendre en charge rapidement pour améliorer leur pronostic.

Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a mandaté l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour évaluer la pertinence d'ajouter le dépistage sanguin de neuf erreurs innées du métabolisme au programme québécois de dépistage néonatal. La pertinence du dépistage du déficit en biotinidase (BIOT) est présentée dans cet avis.

## Méthodologie

Afin d'évaluer la pertinence d'ajouter le dépistage néonatal du BIOT au programme québécois de dépistage néonatal, une recherche exhaustive de la littérature scientifique, sans limitation quant aux plans d'étude, a été réalisée. Des données contextuelles et expérientielles ont été recueillies auprès d'experts, de patients et de parents ou de proches aidants de patients atteints d'une EIM ainsi que de citoyens. L'ensemble des données (scientifiques, contextuelles et expérientielles) a été soumis au comité d'excellence clinique pour que celui-ci puisse délibérer en vue de l'élaboration de la recommandation finale.

## Problématique de santé

Le BIOT est un trouble du cycle de la biotine, une vitamine hydrosoluble qui agit comme coenzyme de quatre carboxylases importantes impliquées dans la néoglucogenèse, la synthèse des acides gras et le catabolisme de plusieurs acides aminés. La prévalence de la maladie varie considérablement entre les pays, puisqu'elle s'étend de 1 : 4 500 à 1 : 62 500. La prévalence de la maladie chez les nouveau-nés au Québec est incertaine. Selon les données recueillies auprès des experts consultés, il y aurait moins de cinq patients suivis dans les centres de référence métaboliques au Québec. Au Canada, la majorité des provinces et territoires ont inclus le BIOT dans leur programme de dépistage néonatal, mais il n'y a pas de consensus international à propos de la pertinence du dépistage néonatal sanguin du BIOT.

En général, la maladie se manifeste par des signes cliniques durant les premiers mois de vie. Elle peut aussi se déclarer plus tard pendant l'enfance selon l'apport en biotine libre dans la diète et la sévérité du défaut enzymatique. Deux formes de la maladie ont été décrites : le déficit profond et le déficit partiel. Une activité enzymatique inférieure à 10 % de la moyenne normale est observée chez les patients atteints d'un BIOT profond et une activité enzymatique qui se situe entre 10 et 30 % résulte en un BIOT partiel selon la description fonctionnelle standard de la maladie. Parmi les patients qui présentent un déficit profond, on distingue ceux avec une forme précoce de ceux avec une apparition plus tardive des symptômes. La présentation clinique initiale est très variable, et le déficit profond précoce, qui se manifeste généralement entre deux et cinq mois de vie, inclut habituellement des convulsions, une hypotonie, une léthargie, une ataxie, une alopecie partielle ou totale et/ou des dermatites. Dans les études retenues, qui ont évalué au total plusieurs millions d'enfants, un seul enfant repéré cliniquement a eu des symptômes au cours de la première semaine de vie et très peu d'enfants qui ont participé au dépistage ont manifesté des symptômes avant que le résultat du test de dépistage ne soit disponible. Le résultat du test de dépistage serait donc obtenu en temps opportun pour la presque totalité des patients.

La présentation clinique des cas avec un déficit profond tardif est différente. Elle peut comporter une faiblesse des membres inférieurs, une paraparésie spastique, une perte d'acuité visuelle et des scotomes. Des cas d'adultes asymptomatiques avec un déficit profond qui ont été repérés suite au dépistage de leur nouveau-né ont aussi été rapportés. Les patients atteints d'un BIOT partiel demeurent normalement asymptomatiques, mais des symptômes similaires à ceux des cas profonds et précoces peuvent survenir lors d'un stress métabolique.

### **Modalités diagnostiques et thérapeutiques**

La corrélation génotype-phénotype n'est pas clairement établie. Ni l'activité enzymatique résiduelle ni le génotype ne permettent de distinguer avec certitude les patients atteints d'un BIOT profond ou d'un BIOT partiel qui vont éventuellement développer des symptômes et ceux qui vont demeurer asymptomatiques.

Le traitement, qui consiste en une supplémentation quotidienne en biotine, permet la résolution de la plupart des symptômes observés chez des patients auparavant non traités. Le traitement à la biotine des patients présymptomatiques empêche l'apparition de symptômes dans les cas de BIOT profond. Chez les patients avec un BIOT partiel, la valeur du traitement est incertaine puisque la majorité des patients présentent une forme particulièrement légère de la maladie. Le pronostic des patients atteints d'un BIOT qui ont participé au dépistage néonatal est généralement très bon avec le traitement, mais un diagnostic tardif pourrait entraîner des dommages neurologiques irréversibles.

### **Performance du test de dépistage**

Le test de dépistage du BIOT s'effectue par un dosage enzymatique qualitatif ou semi-quantitatif à partir de sang séché sur un papier buvard, et le diagnostic est confirmé par un test quantitatif mesurant l'activité enzymatique de la biotinidase plasmatique ou sérique. Certains programmes de dépistage utilisent également un test génétique dans le

processus de confirmation diagnostique. Ce test est rarement fait systématiquement pour tous les patients qui ont eu un résultat de dépistage positif; il est effectué surtout lorsque les résultats sont ambigus.

Il existe une grande variabilité dans la performance des différents tests utilisés dans les douze études de programme recensées. Le taux de référence dépasse la norme du cadre de référence du MSSS (< 35 nouveau-nés sur 100 000 participants) dans cinq études sur les douze analysées. Dans ces études, la spécificité est inférieure au seuil de 99,975 % jugé acceptable par les experts consultés. La proportion élevée de faux positifs observée dans certaines des études recensées pourrait être liée au moment de la prise de sang, à la prématurité, aux conditions de la préparation, du transport et de l'entreposage des échantillons. Des incohérences ont aussi été notées entre les résultats des tests enzymatiques et des tests génétiques. Les valeurs de l'activité enzymatique observées chez les porteurs sains pourraient se situer au-dessous des seuils employés dans certains programmes de dépistage, de sorte qu'à défaut de tests génétiques la distinction entre les cas de BIOT partiel et les porteurs pourrait être problématique.

### **Efficacité du dépistage néonatal**

Selon une étude comparative qui a porté sur un faible nombre de patients et avait plusieurs limites méthodologiques, dont de possibles biais de sélection et d'observation, les enfants qui n'ont pas fait l'objet du dépistage ont présenté plus de retard à l'acquisition de jalons du développement moteur et langagier que les nouveau-nés qui ont participé au dépistage et ont été traités rapidement. Les enfants atteints d'un BIOT profond qui n'ont pas participé à un dépistage néonatal ont plus de risques de développer une atrophie optique et des problèmes auditifs irréversibles.

Ces complications irréversibles ont été notées exclusivement chez les enfants avec une activité enzymatique résiduelle inférieure à 1 %. Les nouveau-nés atteints d'un BIOT profond qui ont reçu le diagnostic à la suite d'un dépistage néonatal et ont été rapidement traités à la biotine ont présenté un développement somatique et psychomoteur normal.

### **Innocuité du dépistage néonatal**

Aucune étude comparative n'a été recensée relativement à l'innocuité du dépistage néonatal du BIOT, que ce soit sur le plan des risques physiques ou des risques psychosociaux. Les principaux enjeux éthiques, organisationnels et psychosociaux du dépistage néonatal du BIOT sont le risque de faux positifs, le repérage de porteurs sains, la détection d'une forme bénigne et l'identification d'autres membres de la famille qui seraient atteints, mais étaient auparavant asymptomatiques.

### **Aspects organisationnels et économiques**

La transposition des données de la littérature au contexte québécois permet d'estimer qu'avec le dépistage néonatal de BIOT entre 3 et 77 nouveau-nés par an seraient orientés vers les centres de référence pour une confirmation diagnostique. Concernant le centre fiduciaire, l'adaptation et la validation du test de dépistage pour une utilisation à grande échelle seraient nécessaires. Advenant l'ajout de tests au programme, il faudrait

s'assurer que le centre fiduciaire, le laboratoire de confirmation diagnostique et les centres de références disposent des ressources humaines et financières nécessaires pour faire face au travail additionnel qui en découle.

**Compte tenu de ce qui suit :**

- il existe une incertitude à propos de la prévalence réelle du BIOT au Québec;
- ni l'activité enzymatique résiduelle ni le génotype ne permettent avec certitude de repérer les patients atteints d'un BIOT profond ou partiel qui vont éventuellement développer des symptômes et ceux qui vont demeurer asymptomatiques;
- sans traitement, la condition de certains nouveau-nés atteints d'un BIOT profond peut se détériorer et entraîner une acidose métabolique sévère, l'œdème cérébral, le coma et le décès;
- des déficits cognitifs et des dommages irréversibles aux systèmes auditif et visuel peuvent être observés en cas de prise en charge tardive;
- le résultat du test de dépistage serait disponible avant l'apparition des symptômes pour pratiquement tous les patients;
- le taux de détection des cas de BIOT partiel, qui en grande majorité présentent une forme particulièrement légère de la maladie, est en moyenne cinq fois plus élevé que celui des cas de BIOT profond;
- la performance du test enzymatique actuellement disponible est problématique, notamment à cause des enjeux relatifs à la stabilité, autant avec le test de dépistage qu'avec le test de confirmation diagnostique;
- il existe peu de preuves de l'efficacité du dépistage, mais le pronostic est très bon pour les patients fidèles au traitement chez qui la biotine, thérapie orale simple et sans effets secondaires connus, permet de prévenir l'apparition de symptômes lorsque l'instauration du traitement est précoce;
- le dépistage du BIOT s'accompagne d'un risque de faux positifs, de détection de cas bénins, du repérage de porteurs sains et d'autres membres de la famille atteints qui étaient auparavant asymptomatiques.

L'INESSS ne recommande pas l'ajout du dépistage du déficit en biotinidase (BIOT) par test enzymatique à la plateforme sanguine du programme québécois de dépistage néonatal.

Toutefois, la pertinence du dépistage néonatal du BIOT devrait être réévaluée lorsqu'il y aura des avancées relativement à un test de dépistage plus performant et qui permettrait une meilleure classification des patients.

Cependant, cette recommandation ne minimise pas l'importance d'offrir une prise en charge appropriée aux personnes atteintes de cette maladie rare au Québec et de colliger davantage de données de manière prospective. La nécessité de créer un registre provincial a été soulevée par l'ensemble des personnes consultées. Ce registre permettrait de documenter ces maladies et d'améliorer leur compréhension et leur traitement. De plus, une meilleure diffusion de l'information sur les différentes EIM devrait être mise à la disposition des patients et des professionnels de la santé.

# SUMMARY

Assessment of the relevance of newborn blood spot screening for biotinidase deficiency (BIOT)

## Mandate

Inborn errors of metabolism (IEMs) are hereditary metabolic diseases rarely seen in newborns. They are caused by genetic variants in a gene that encodes an enzyme or transporter involved in a metabolic pathway. The timing of symptom onset and the severity of the clinical manifestations differ among IEMs, but also from patient to patient. Many IEMs can be managed by adjusting the patient's diet, using medications or supplements of the deficient metabolites, and preventing metabolic stress, such as fasting. The primary objective of neonatal IEM screening is to identify newborns with an IEM before symptom onset and to manage them quickly to improve their prognosis.

The Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to assess the advisability of adding blood spot screening for nine inborn errors of metabolism to Québec's neonatal screening program. The relevance of screening for biotinidase deficiency (BIOT) is addressed in this report.

## Methodology

To evaluate the advisability of adding newborn BIOT screening to Québec's neonatal screening program, we conducted an exhaustive scientific literature search, with no restrictions on study design. Contextual and experiential data were gathered from experts, patients, parents or caregivers of IEM patients, and members of the general public. All the data (scientific, contextual and experiential) were submitted to the Comité d'excellence clinique for deliberation with a view to drawing up the final recommendation.

## Health problem

BIOT is a disorder of the biotin cycle. Biotin is a water-soluble vitamin that acts as a coenzyme of four important carboxylases involved in gluconeogenesis, fatty acid synthesis and the catabolism of a number of amino acids. The prevalence of the disease varies considerably from country to country, ranging from 1:4500 to 1:62,500. The prevalence of the disease in Québec newborns is uncertain. According to the data obtained from the experts consulted, fewer than five BIOT patients are being followed at Québec's metabolic disease referral centres. In Canada, most provinces and territories have included BIOT in their neonatal screening programs, but there is no international consensus on the relevance of newborn blood spot screening for BIOT.

The disease usually manifests during the first few months of life. It can also occur later in childhood, depending on the dietary free biotin intake and the severity of the enzyme deficiency. Two forms of the disease have been described: profound deficiency and partial deficiency. Profound BIOT deficiency is defined as an enzyme activity of less than

10 % of the normal mean, while partial BIOT deficiency is defined as an enzyme activity between 10 and 30 %, according to the standard functional description of the disease. Among profound deficiency patients, a distinction is made between those with an early form and those with a later symptom onset. The initial clinical manifestations are highly variable, and early profound deficiency, which generally manifests between 2 and 5 months of life, usually includes convulsions, hypotonia, lethargy, ataxia, partial or total alopecia and/or dermatitis. In the selected studies, which evaluated a total of several million children, only one clinically identified child had symptoms during the first week of life, and very few of the children who participated in screening showed symptoms before the screening test result was available. Thus, it appears that the screening test result is obtained in a timely manner for nearly all patients.

The clinical presentation of delayed-onset profound deficiency is different. It may include lower-limb weakness, spastic paraparesis, a loss of visual acuity, and scotomata. Cases of asymptomatic adults with profound deficiency who were identified through the screening of their newborns have also been reported. Patients with partial BIOT normally remain asymptomatic, but symptoms similar to those in early-onset profound cases can occur during metabolic stress.

### **Diagnostic and therapeutic modalities**

The genotype-phenotype correlation has not been clearly established. Neither residual enzyme activity nor the genotype can be used to distinguish with certainty between patients with profound BIOT or partial BIOT who will eventually develop symptoms and those who will remain asymptomatic.

Treatment, which consists of daily biotin supplementation, resolves most of the symptoms observed in previously untreated patients. Treating presymptomatic patients with biotin prevents the onset of symptoms in cases of profound BIOT. In those with partial BIOT, the value of treatment is uncertain because most patients have a particularly mild form of the disease. The prognosis for patients with BIOT who have participated in neonatal screening is generally very good with treatment, but a late diagnosis can result in irreversible neurological damage.

### **Screening test's performance**

The BIOT screening test is performed by means of a qualitative or semi-quantitative enzyme assay using blood dried on blotting paper, and the diagnosis is confirmed with a quantitative test that measures plasma or serum biotinidase enzyme activity. Some screening programs also use a genetic test in the diagnostic confirmation process. This test is seldom performed systematically for all patients who have screened positive. Rather, it is performed mainly when the results are ambiguous.

There is considerable variability in the performance of the different tests used in the twelve program studies identified. The referral rate exceeded the MSSS's frame of reference (< 35 newborns per 100,000 participants) in five of the twelve studies examined. In these studies, the specificity was below the 99.975 % cut-off deemed acceptable by the experts consulted. The high proportion of false positives observed in

some of the studies identified could be due to the timing of the blood sample collection, prematurity, and the sample preparation, transport and storage conditions. Inconsistencies were also noted between the results of the enzymatic tests and those of the genetic tests. The enzyme activity values observed in healthy carriers may be below the cut-offs used in some screening programs, so without genetic testing, the distinction between partial BIOT cases and carriers may be problematic.

### **Efficacy of neonatal screening**

In a comparative study that involved a small number of patients and which had several methodological limitations, including possible selection and observation bias, the children who were not screened showed more delay in reaching motor and language development milestones than the newborns who participated in screening and were treated promptly. The children with profound BIOT who did not participate in neonatal screening were more likely to develop optic atrophy and irreversible hearing problems. These irreversible complications were noted exclusively in children with residual enzyme activity of less than 1 %. The newborns with profound BIOT who were diagnosed by neonatal screening and promptly treated with biotin showed normal somatic and psychomotor development.

### **Safety of neonatal screening**

No comparative studies were identified regarding the safety of newborn BIOT screening in terms of physical or psychosocial risks. The main ethical, organizational and psychosocial issues with neonatal BIOT screening are the risk of false positives, the identification of healthy carriers, the detection of a benign form, and the identification of other family members who are affected but thus far asymptomatic.

### **Organizational and economic aspects**

Transposing the literature data to the Québec context yields, for neonatal BIOT screening, an estimate of 3 to 77 newborns per year that would be referred to the referral centres for diagnostic confirmation. For the facility entrusted with newborn blood spot screening, the screening test would need to be adapted and validated for widespread use. If tests are added to the program, it should be ensured that the fiduciary center, the diagnostic confirmation laboratory and the referral centres have the necessary human and financial resources to handle the additional workload involved.

#### **Given the following\*:**

- The actual prevalence of BIOT in Quebec is uncertain;
- Neither residual enzyme activity nor genotype can be used to identify with certainty patients with profound or partial BIOT who will eventually develop symptoms and those who will remain asymptomatic;
- Without treatment, the condition of some newborns with profound BIOT can deteriorate and lead to severe metabolic acidosis, cerebral edema, coma and death;

- Cognitive impairment and irreversible damage to the auditory and visual systems can occur if management is delayed;
- The screening test result is reportedly available before symptom onset for nearly all patients;
- The detection rate for cases of partial BIOT, the vast majority of which have a particularly mild form of the disease is, on average, five times higher than that for cases of profound BIOT;
- The performance of the currently available enzyme test is problematic, in part because of stability issues, both with the screening test and the confirmatory diagnostic test;
- There is little evidence of the efficacy of screening, but the prognosis is very good for treatment-compliant patients, in whom biotin, a simple oral therapy with no known adverse effects, prevents the onset of symptoms when started early;
- Screening for BIOT entails a risk of false positives, the detection of benign cases, and the identification of healthy carriers and other affected family members who are thus far asymptomatic.

INESSS does not recommend adding biotinidase deficiency (BIOT) screening using the enzyme test to the blood platform in Québec's neonatal screening program.

However, the relevance of newborn BIOT screening should be reassessed when advances have led to a better-performing screening test that permits better patient classification.

However, this recommendation does not downplay the importance of providing appropriate care to individuals in Québec with this rare disease and of prospectively collecting more data. The need to create a provincial registry was raised by all those consulted. It would be used to document and improve the understanding and treatment of these diseases. In addition, better information on the different IEMs should be made available to patients and health professionals.

## SIGLES ET ACRONYMES

ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
ADN	Acide désoxyribonucléique
BIOT	Déficit en biotinidase
<i>BTD</i>	Gène codant pour la biotinidase
CEC	Comité d'excellence clinique
CHUS	Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CORD	Canadian Organization for Rare Disorders
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
EIM	Erreur innée du métabolisme
ETMIS	Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
GC-MS	Chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
HAS	Haute Autorité de Santé
HCN	Health Council of the Netherlands
HCS	Déficit en holocarboxylase synthétase
IC 95 %	Intervalle de confiance à 95 %
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
LC-MS/MS	Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem
MS/MS	Spectrométrie de masse en tandem
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NCBI	National Center for Biotechnology Information
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
PQDNS	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin
PQDNSU	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire
RQMO	Regroupement québécois des maladies orphelines
UK NSC	National Screening Committee du Royaume-Uni

# GLOSSAIRE

## Allèles

Formes alternatives d'un gène, qui diffèrent par la séquence des nucléotides qui composent l'acide désoxyribonucléique (ADN)<sup>1</sup>.

## Analyse coût-efficacité

Évaluation économique consistant à comparer différentes options, dans laquelle les coûts sont mesurés en unités monétaires et les résultats sont exprimés en unités naturelles (nombre de décès évités, nombre de cas évités, années de vie gagnées, par exemple). Définition inspirée du Glossaire en ETS [INESSS, 2018].

## Autosome

Tout chromosome autre qu'un chromosome sexuel; les humains ont 22 paires d'autosomes<sup>1</sup>.

## 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].

## Biotine

Vitamine hydrosoluble qui participe à la dégradation des glucides, de certains acides aminés et des acides gras<sup>1</sup>.

## Errance diagnostique

Délai entre l'apparition des symptômes et l'établissement du diagnostic et de la prise en charge optimale. Ce délai peut s'accompagner d'une quête diagnostique avec multiplication des consultations médicales<sup>1</sup>.

## Génotype

Constitution génétique d'un individu ou, par extension, allèles hérités pour un ou plusieurs gènes spécifiques<sup>1</sup>.

## Hétérozygote

Individu qui a hérité de deux allèles différents pour un gène donné<sup>1</sup>.

## 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<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Définition proposée par les auteures.

## Néoglucogenèse

La néoglucogenèse est la formation de glucose à partir de précurseurs non glucidiques tels que le pyruvate, le lactate, le glycérol et la plupart des acides aminés. Elle se produit essentiellement dans le foie, et à un moindre degré dans le cortex rénal<sup>2</sup>.

## Paraparésie

Déficit incomplet de la force musculaire des deux membres inférieurs [Larousse Médical, 2006].

## Phénotype

Ensemble de caractéristiques biochimiques, physiologiques ou physiques d'un individu résultant de l'interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux<sup>1</sup>.

## Porteur

Personne qui est hétérozygote pour un variant génétique pathogène associé à une maladie généralement transmise selon un mode de transmission autosomique récessif. Dans ce cas, le porteur ne présente pas la maladie, mais il peut transmettre le variant génétique à sa descendance<sup>1</sup>.

## Scotome

Amputation partielle du champ visuel, perçue ou non par le patient [Larousse Médical, 2006].

## 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<sup>1</sup>.

## 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 référé par le nombre total de nouveau-nés qui ont participé au dépistage<sup>1</sup>.

---

<sup>2</sup> Définition adaptée de « Ressources numériques en biologie », Sorbonne-Université, disponible à : [https://rnbio.upmc.fr/Biochimie\\_metabolisme\\_neoglucogenese](https://rnbio.upmc.fr/Biochimie_metabolisme_neoglucogenese).

### **Test de deuxième intention**

Test complémentaire effectué lorsque le test initial s'est révélé positif, et généralement réalisé sur le même prélèvement, dans le but de discriminer entre plusieurs maladies ou de réduire le nombre de nouveau-nés référés pour un bilan diagnostique<sup>1</sup>.

### **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**

Altérations dans la séquence des nucléotides qui composent l'ADN, qui peuvent être bénignes, pathogènes ou de signification clinique inconnue. Le terme « variant génétique pathogène » tend à remplacer le terme « mutation »<sup>1</sup>.



# MANDAT

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. L'accumulation ou la carence de métabolites qui en résulte peut avoir des conséquences critiques sur les fonctions de divers organes, voire entraîner le décès. Le moment de l'apparition des symptômes et la sévérité des manifestations cliniques diffèrent selon les EIM, mais aussi d'un patient à l'autre [Saudubray *et al.*, 2016].

Le principal objectif du dépistage néonatal des EIM est de repérer des nouveau-nés atteints d'une EIM avant l'apparition des symptômes et de les prendre en charge rapidement pour améliorer leur pronostic [Hinton *et al.*, 2016]. L'introduction de la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) au cours des années 1990 a permis de détecter plusieurs métabolites à partir d'un même prélèvement sanguin sur un papier buvard [Mak *et al.*, 2013]. Pour certaines EIM, dont le déficit en biotinidase (BIOT), le dépistage est fait par une mesure de l'activité enzymatique à partir du même prélèvement sanguin.

Au Québec, le dépistage néonatal a été mis en application à partir de 1969. Le dépistage néonatal est fait dans le cadre du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire (PQDNSU). Un cadre de référence présente l'offre de service du dépistage néonatal au Québec et certaines particularités du dépistage comme les maladies dépistées, les normes de performance<sup>3</sup> et la structure organisationnelle [MSSS, 2018].

Tous les nouveau-nés qui naissent au Québec et qui sont admissibles au régime d'assurance maladie du Québec peuvent bénéficier du dépistage néonatal. Un prélèvement sanguin est réalisé par le personnel infirmier ou la sage-femme lorsque le bébé a entre 24 et 48 heures de vie, et il est déposé sur un papier buvard aux fins du dépistage. Le CHU de Québec est le centre fiduciaire désigné pour le dépistage néonatal sanguin<sup>4</sup>. Si un test de dépistage présente un résultat positif (ou anormal), le patient est orienté vers l'un des quatre centres de référence<sup>5</sup> pour une évaluation diagnostique et une prise en charge [MSSS, 2018]. Dans certains cas de maladies pour lesquelles le

---

<sup>3</sup> Trois normes sont rapportées dans cet avis, soit la norme 3.1 pour la sensibilité et la spécificité qui doivent atteindre 99 %, la norme 3.5 pour le taux de référence en confirmation diagnostique qui doit être inférieur à 3,5/10 000 pour les maladies ciblées par le programme et la norme 3.6 pour le taux de référence des maladies non ciblées, qui doit demeurer inférieur à 1/10 000.

<sup>4</sup> Centre hospitalier qui héberge le laboratoire où sont réalisés les tests de dépistage sur sang séché et qui est également responsable de fournir le matériel nécessaire pour les prélèvements aux centres d'accouchement et aux maisons de naissance du Québec en plus de gérer le fonctionnement et la collecte d'information concernant le dépistage.

<sup>5</sup> Les quatre centres de référence au Québec sont : le CHU de Québec – Université Laval, le CIUSSS de l'Estrie – CHUS, le Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine et le Centre universitaire de santé McGill (CUSM).

traitement consiste en un régime restreint en protéines, en lipides ou en glucides, le Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH) peut fournir aux patients les produits nutritionnels thérapeutiques qui leur ont été prescrits [MSSS, 2019].

En 2013, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) avait mandaté l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour évaluer la pertinence d'élargir l'offre de dépistage néonatal [INESSS, 2013]. L'INESSS avait à ce moment recommandé l'ajout de maladies en trois vagues successives. En 2017, le MSSS a mandaté l'INESSS à nouveau afin qu'il réévalue la pertinence de dépister spécifiquement certaines erreurs innées du métabolisme. L'Institut a d'abord évalué la pertinence du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de sept EIM détectées sur la plateforme urinaire<sup>6</sup>. Il devait ensuite évaluer la pertinence du dépistage néonatal sanguin de neuf autres EIM. Le présent avis porte donc sur la pertinence du dépistage néonatal sanguin du déficit en biotinidase (BIOT).

---

<sup>6</sup> Ces sept avis sur le déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase, l'hyperargininémie, le syndrome du triple H, la citrullinémie de type I et de type II, l'acidémie méthylmalonique et l'acidémie propionique ont été publiés en septembre 2019 sur le site Web de l'INESSS (<https://www.inesss.qc.ca/>).

# 1. MÉTHODOLOGIE SOMMAIRE

La méthodologie complète est présentée à l'[annexe A](#).

## 1.1. Question décisionnelle

Est-ce que le MSSS devrait inclure le dépistage néonatal sanguin du déficit en biotinidase (BIOT) au programme québécois de dépistage néonatal?

## 1.2. Questions d'évaluation

### 1.2.1. Question d'évaluation principale

Est-ce que le dépistage néonatal sanguin du BIOT est pertinent?

### 1.2.2. Questions d'évaluation spécifiques

1. Quelle est la problématique de santé entourant le BIOT?
2. Est-ce possible de dépister précocement les patients atteints d'un BIOT et d'intervenir plus efficacement que sans dépistage, et de façon sécuritaire?
  - a. Est-ce que le test de dépistage du BIOT est performant?
  - b. Est-ce que le dépistage du BIOT est efficace?
  - c. Est-ce que le dépistage du BIOT entraîne des effets indésirables?
3. Quels sont les enjeux éthiques liés au dépistage du BIOT?
4. Quel est l'impact sur le système de l'ajout du BIOT au programme québécois de dépistage néonatal?

## 1.3. Démarche d'évaluation

L'évaluation de la pertinence du dépistage néonatal du BIOT est basée sur la problématique de la maladie, la performance du test de dépistage néonatal sanguin, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal ainsi que sur les enjeux organisationnels économiques et éthiques du dépistage néonatal sanguin.

### 1.3.1. Données issues de la littérature

- Recherche documentaire exhaustive pour les paramètres de performance du test, sur l'efficacité et l'innocuité du dépistage ([annexe A](#)).
- Évaluation des risques de biais des études portant sur l'efficacité du dépistage, qui sont rapportés de manière qualitative dans le document ([annexe A](#)).
- Extraction et synthèse des données (certains paramètres de performance ont été calculés à partir des données disponibles) ([annexe A](#)).

### **1.3.2. Données issues de processus de consultation**

Les données contextuelles et expérientielles ont été obtenues auprès des parties prenantes par l'entremise ([annexe A](#)) :

- d'un comité consultatif;
- de consultations auprès de représentants d'associations de patients;
- de la consultation de patients, de parents et de proches aidants;
- de la consultation de citoyens;
- d'un comité de suivi.

## **1.4. Formulation de la recommandation et gestion des conflits d'intérêts**

La délibération relative à l'implantation du dépistage néonatal de BIOT s'est déroulée en deux phases. Lors d'une première rencontre, les membres du Comité d'excellence clinique (CEC) ont pu apprécier l'ensemble de la preuve scientifique disponible dans la littérature en vue de statuer sur la pertinence d'approfondir les enjeux de l'implantation, de produire un modèle économique pour l'analyse de l'efficience et de procéder à une analyse d'impact budgétaire au besoin. Le cas échéant, ces analyses supplémentaires seraient alors présentées dans un deuxième temps. L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été résumé dans une grille multicritère pour guider le processus de délibération en vue de l'élaboration des recommandations par les membres du CEC.

Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités<sup>7</sup> ont déclaré leurs conflits d'intérêts ou de rôles; ceux-ci sont précisés dans les pages liminaires du présent avis. Les conflits d'intérêts et de rôles déclarés par les membres des comités consultatif et de suivi ont été évalués et jugés acceptables par rapport à l'objet de l'évaluation et au mandat qui leur était confié. Les intérêts et rôles indirects ont été divulgués à l'ensemble des membres du comité.

---

<sup>7</sup> La liste des membres des comités est présentée dans les pages liminaires de cet avis.

## 2. PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ

Dans le but de définir la problématique de santé entourant le déficit en biotinidase (BIOT)<sup>8</sup>, les aspects liés à l'étiologie de la maladie, à l'épidémiologie, à la présentation clinique et au moment de l'apparition des premiers symptômes ont été documentés. Les sources d'information consultées ont été principalement le chapitre de l'ouvrage de référence *Inborn Metabolic Disease – Diagnosis and Treatment* consacré aux troubles liés à la biotine [Baumgartner et Suormala, 2016], le site Web d'Orphanet [Orphanet, 2011] et d'*Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) [2019], une revue tirée de *GeneReviews* [Wolf, 2016a], des lignes directrices et des rapports d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (ETMIS) [UK NSC, 2018; Strovel *et al.*, 2017; UK NSC, 2012], des séries de cas [Jay *et al.*, 2015; Möslinger *et al.*, 2001] et des données propres au Québec [INESSS, 2013; Scriver, 2006; Dunkel *et al.*, 1989].

### 2.1. Étiologie

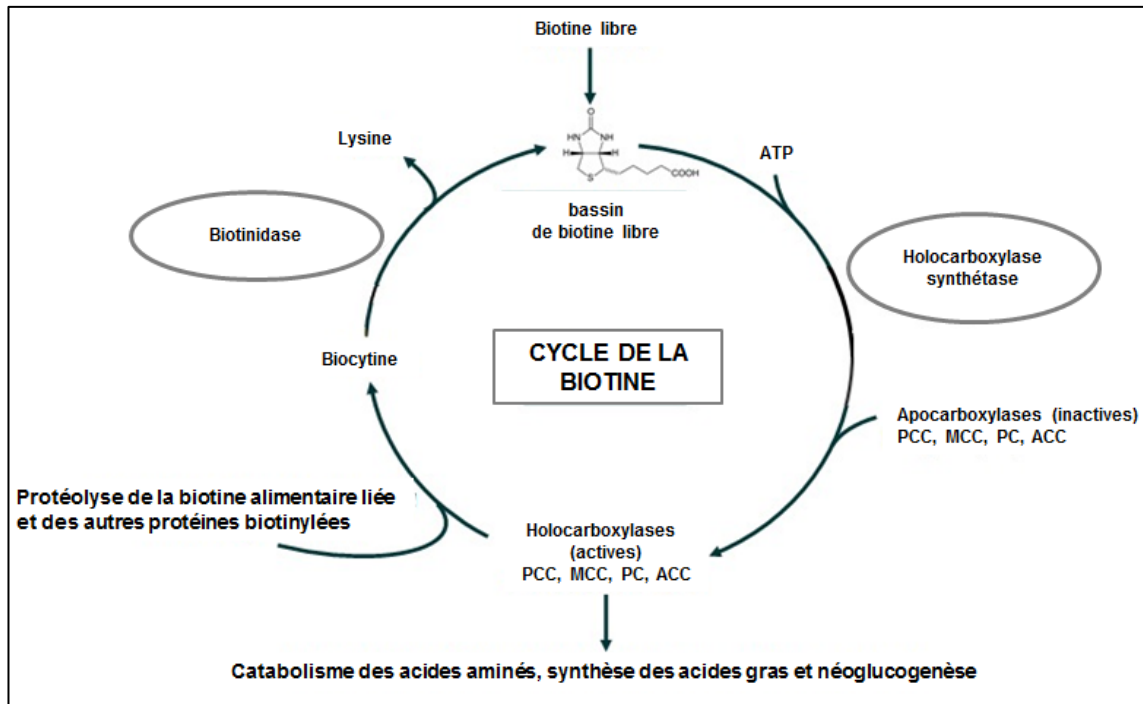
Le BIOT est un trouble du cycle de la biotine<sup>9</sup>, une vitamine hydrosoluble qui agit comme coenzyme de quatre carboxylases importantes impliquées dans la néoglucogenèse, la synthèse des acides gras et le catabolisme de plusieurs acides aminés. La maladie est causée par une réduction de l'activité de la biotinidase, l'enzyme responsable du recyclage de la biotine. Ce cycle, illustré à la figure 1, permet la libération de la biotine à partir des formes combinées aux protéines alimentaires ainsi que la réutilisation de la biotine liée aux holocarboxylases [Strovel *et al.*, 2017; Baumgartner et Suormala, 2016]. Selon le niveau de l'activité enzymatique, on distingue le BIOT profond et le BIOT partiel, qui est moins sévère. Sans l'activité de la biotinidase, les réserves de biotine s'épuisent progressivement dès les premiers jours de vie, ce qui empêche la conversion des apocarboxylases (forme inactive de carboxylases) en holocarboxylases (forme active) sous l'action de la biotine et de l'holocarboxylase synthétase [Baumgartner et Suormala, 2016].

---

<sup>8</sup> D'autres termes sont utilisés pour désigner la maladie : déficit multiple en carboxylases par déficit en biotinidase, déficit multiple en carboxylases à début tardif [Orphanet, 2011], déficience en BTM [OMIM, 2019].

<sup>9</sup> La biotine est également connue sous le nom de vitamine B7 (information tirée du *Practice-Based Evidence in Nutrition* (PEN) mis à jour le 2018-09-11). Les termes vitamine B8, coenzyme R ou vitamine H semblent aussi être employés, mais ils ne seraient pas courants au Québec et au Canada.

**Figure 1 Cycle de la biotine**



Adaptée de *GeneReviews* [Wolf, 2016a].

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

Sigles : ATP : adénosine triphosphate; ACC : acétyl-CoA carboxylase; MCC : 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase; PC : pyruvate carboxylase; PCC : propionyl-CoA carboxylase.

Le BIOT est une maladie héréditaire transmise selon un mode autosomique récessif. Il est associé à la présence de variants pathogènes sur deux copies du gène *BTD*<sup>10</sup> entraînant une réduction de l'activité de l'enzyme biotinidase. Découvert en 1983, le BIOT a rapidement été intégré aux programmes de dépistage avec traitement précoce des nouveau-nés atteints, limitant ainsi les connaissances sur l'histoire naturelle de la maladie [Wolf, 2015b].

La corrélation génotype-phénotype n'est pas clairement établie, bien qu'une corrélation entre certains variants génétiques homozygotes et la perte auditive ait été observée en Pologne [Szymanska *et al.*, 2015] et en Turquie [Sivri *et al.*, 2007]. À ce jour, plus de 300 variants génétiques ont été décrits [NCBI, 2019] et environ 200 variants pathogènes ont été repérés chez des enfants symptomatiques atteints d'un BIOT profond [Wolf, 2016a]. De ce nombre, six variants génétiques affectent environ 60 % des patients [Wolf, 2016a; UK NSC, 2012]. Les variants génétiques c.98\_104delinsTCC, c.1612C>T, c.1368A>C et la combinaison sur un allèle des variants c.511G>A et c.1330G>C résultent généralement en un BIOT profond. Plus de 98 % des patients atteints d'un déficit partiel de l'enzyme (BIOT partiel) sont porteurs du variant c.1330G>C et d'un autre variant pathogénique [Wolf, 2016a; UK NSC, 2012]. Cependant, les individus

<sup>10</sup> OMIM n° 253260 [OMIM, 2019].

homozygotes pour le variant c.1330G>C ont une activité enzymatique de la biotinidase d'environ 50 % et ne sont donc pas considérés comme étant atteints d'un BIOT partiel.

## 2.2. Épidémiologie

La prévalence de la maladie, basée sur les données de dépistage néonatal, varie considérablement selon les pays. Elle s'étend de 1 cas sur 4 500 à 1 cas sur 62 500 naissances et elle est plus élevée aux Pays-Bas et dans les pays qui ont un taux élevé de consanguinité comme la Turquie [Wiltink *et al.*, 2016]. Cet écart dans les prévalences recensées est aussi attribuable aux seuils d'activité enzymatique et aux méthodes de dépistage retenus dans les différents pays. La prévalence du déficit profond serait généralement moins grande que la prévalence du déficit partiel [Wolf, 2016a], et environ 1 nouveau-né sur 10 avec un résultat positif au dépistage serait atteint d'un BIOT profond [UK NSC, 2018]. En 1991, Wolf a publié les résultats d'un sondage sur le dépistage du BIOT à travers le monde, qui portait sur plus de 8,5 millions de nouveau-nés qui ont fait l'objet du dépistage dans 14 pays. Ces données historiques estimaient la prévalence mondiale à environ 1 cas sur 137 000 pour le BIOT profond, à environ 1 cas sur 110 000 pour le BIOT partiel et à environ 1 cas sur 61 000 pour la prévalence combinée des déficits profond et partiel [Wolf, 1991]. Le tableau 1 présente la prévalence du BIOT à la naissance aux États-Unis, en Ontario et au Québec. Dans tous les cas, ces données montrent une prévalence supérieure à celle des données historiques.

**Tableau 1 Prévalence du BIOT à la naissance aux États-Unis, en Ontario et au Québec**

Région (étude)	Source des données	Prévalence à la naissance cas/naissance		
		BIOT profond	BIOT partiel	Prévalence combinée
États-Unis [Therrell <i>et al.</i> , 2014]	DN réalisé entre 2001 et 2010	1/ 68 000	1/ 25 000	1/18 280*
Ontario [Gannavarapu <i>et al.</i> , 2015]	DN réalisé entre 2007 et 2014	1/ 61 406	1/ 19 331	1/ 15 000
Québec [Dunkel <i>et al.</i> , 1989]	Étude pilote qui s'est déroulée de janvier 1986 à décembre 1987	1/ 54 333	1/ 13 583	1/ 10 866

Sigle : DN : dépistage néonatal.

\* Calculé à partir de la prévalence du BIOT profond et du BIOT partiel.

Au Québec, depuis l'étude pilote de Dunkel et ses collaborateurs [1989] portant sur 163 000 nouveau-nés, qui a trouvé 3 enfants atteints d'un BIOT profond et 12 atteints d'un BIOT partiel, aucune publication repérée n'a fait mention d'autres cas dans la province. Selon les experts du comité consultatif, il y a actuellement moins de cinq patients connus au Québec, dont certains repérés par dépistage néonatal et d'autres par enquête familiale.

## 2.3. Présentation clinique

En général, le BIOT se manifeste par des signes cliniques au cours des premiers mois de vie. La maladie peut aussi se déclarer plus tard pendant la petite enfance ou l'enfance selon l'apport en biotine libre dans la diète et la sévérité du défaut enzymatique [Baumgartner et Suormala, 2016]. Le BIOT est classifié selon une description fonctionnelle en déficit profond (0 à 10 % d'activité enzymatique résiduelle) et en déficit partiel (10 % à 30 % d'activité enzymatique résiduelle) [Strovel *et al.*, 2017; Wolf, 2016a]. Pour les deux formes du BIOT, la présentation initiale et la progression de la maladie sont extrêmement variables, même au sein d'une même famille, et elles ne corrélaient pas toujours avec le niveau de l'activité enzymatique [Baumgartner et Suormala, 2016].

### 2.3.1. Déficit profond

Les patients atteints d'un déficit profond en biotinidase sont subdivisés selon le développement précoce ou tardif de leurs symptômes. Le déficit profond précoce se manifeste généralement entre deux et cinq mois de vie par des convulsions, une hypotonie, une léthargie, une ataxie, une alopecie partielle ou totale et des dermatites [Strovel *et al.*, 2017; Baumgartner et Suormala, 2016; Wolf, 2012] (tableau 2). Une étude rapporte un taux élevé de patients atteints d'un BIOT avec des symptômes cutanés (eczéma et éruptions cutanées), mais les auteurs mentionnent n'avoir trouvé aucune différence significative avec les enfants dits normaux qui présentent aussi souvent ces symptômes non spécifiques [Wiltink *et al.*, 2016]. Dans de rares cas, les symptômes peuvent apparaître dès la première semaine de vie [Wolf, 2016a]. Des problèmes de vision, d'audition et des retards de développement ont été observés chez près de 50 % des patients repérés cliniquement au moment du diagnostic [Strovel *et al.*, 2017]. Les répercussions métaboliques d'une activité réduite des carboxylases affectent le cerveau plus tôt et plus sévèrement que les autres organes et elles seraient à l'origine de troubles neurologiques qui pourraient même mener au coma et au décès du patient [Strovel *et al.*, 2017; Baumgartner et Suormala, 2016; Orphanet, 2011].

Certains enfants atteints d'un déficit profond en biotinidase développent des symptômes seulement plus tard pendant l'enfance ou à l'adolescence. Dans l'étude de Möslinger et ses collaborateurs [2001], les auteurs ont subdivisé les cas de déficit profond en ceux qui ont une activité enzymatique résiduelle entre 0 et 1 % et ceux qui ont une activité entre 1 et 10 %. Les résultats suggèrent que seuls les patients avec une activité enzymatique inférieure à 1 % pourraient développer des symptômes tôt pendant l'enfance, alors que ceux avec une activité enzymatique supérieure à 1 % pourraient demeurer asymptomatiques comme la majorité des patients avec un déficit partiel [Möslinger *et al.*, 2001]. La présentation clinique des cas de BIOT profond plus tardifs est différente. Elle peut comporter une faiblesse des membres inférieurs, une paraparésie spastique, une perte de l'acuité visuelle et des scotomes [Strovel *et al.*, 2017]. Des cas d'adultes asymptomatiques avec un déficit profond repérés à la suite du résultat positif du dépistage réalisé chez leur nouveau-né ont aussi été rapportés [Strovel *et al.*, 2017; Baykal *et al.*, 2005]. Enfin, quelques rares cas de BIOT profond diagnostiqués à l'âge adulte ont été recensés à la suite de l'apparition de problèmes visuels [Van Iseghem *et*

*al.*, 2019; Deschamps *et al.*, 2018]. Une variabilité génétique, une activité enzymatique résiduelle suffisante et des différences dans l'alimentation pourraient expliquer que certains individus avec un déficit profond ne manifestent aucun symptôme avant l'adolescence ou l'âge adulte [Deschamps *et al.*, 2018].

**Tableau 2 Présentation clinique du BIOT profond**

Atteinte	Présentation clinique au moment du diagnostic
<b>Neurologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hypotonie (&gt; 70 %)</li> <li>▪ ataxie (~ 50 %)</li> <li>▪ convulsions (&gt; 70 %)</li> <li>▪ faiblesse musculaire</li> <li>▪ paraparésie spastique</li> <li>▪ myélopathie</li> <li>▪ retard du développement (~ 50 %)</li> <li>▪ léthargie</li> </ul>
<b>Dermatologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dermatite (&gt; 70 %)</li> <li>▪ alopecie (&gt; 70 %)</li> <li>▪ conjonctivites (~ 50 %)</li> <li>▪ autres problèmes cutanés variés</li> </ul>
<b>Autres</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ atrophie optique/perde de la vue (~ 50 %)</li> <li>▪ perte de l'audition (&gt; 75 %)</li> <li>▪ problèmes respiratoires (hyperventilation, apnée, stridor laryngé)</li> <li>▪ infections virales ou fongiques récurrentes</li> <li>▪ autres problèmes de vision</li> </ul>

Sources : Strovel *et al.*, 2017; Baumgartner et Suormala, 2016; Wolf, 2016a; UK NSC, 2012.

### 2.3.2. Déficit partiel

Les patients atteints d'un BIOT partiel demeurent normalement asymptomatiques, mais des manifestations peuvent parfois survenir en présence de stress métabolique comme le jeûne ou les infections [Baumgartner et Suormala, 2016; Wolf, 2016a]. Les symptômes sont alors similaires à ceux observés dans les cas de déficit profond et ils sont réversibles la plupart du temps avec un traitement à la biotine [Jay *et al.*, 2015; Wolf, 2015b].

## 2.4. Moment de l'apparition des premiers symptômes

Wolf [2012] a rapporté que les symptômes du BIOT profond apparaissent, en moyenne, à trois mois et demi de vie, mais qu'ils peuvent se manifester entre 1 semaine de vie et 10 ans. Cinq séries de cas rétrospectives ont été retenues pour évaluer l'âge à l'apparition des manifestations cliniques et l'âge au moment du diagnostic chez des patients repérés cliniquement [Hsu *et al.*, 2019; Canda *et al.*, 2018; Borsatto *et al.*, 2017; Szymanska *et al.*, 2015; Weber *et al.*, 2004] (tableau 3). Un seul enfant repéré cliniquement a eu des symptômes au cours de la première semaine de sa vie [Borsatto *et al.*, 2017].

**Tableau 3 Âge moyen à l'apparition des symptômes dans des séries de cas de patients repérés cliniquement**

Étude Pays	Âge moyen [intervalle] (n)		Symptômes prédominants (n)
	À l'apparition des symptômes	Au diagnostic	
Hsu <i>et al.</i> , 2019 Chine	2,7 m [2 m - 3 m] (n = 3)	n.r. [3 m - 6 ans]* (n = 2)	Crises épileptiques (3), problèmes respiratoires (2), perte auditive (2), retard de développement (2), eczéma (2)
Canda <i>et al.</i> , 2018 Turquie	n.r.	6,1 ans [0,2 an - 17 ans] (n = 7)	Crise épileptique (2), cétoacidose (2), hypoglycémie (2), retard cognitif et moteur (2)
Borsatto <i>et al.</i> , 2017 Brésil	n.r. [1 j à 10 ans] (n = 6)	n.r. [40 j - 18 ans] (n = 6)	Troubles visuels (n.r.), neurologiques (n.r.) et dermatologiques (n.r.)
Szymanska <i>et al.</i> , 2015 Pologne	Âge médian : 10 m [3 m - 4 ans] (n = n.r)	27 m [3 m - 7 ans] (n = 16)‡	Lésions cutanées (n.r.), hyperventilation (n.r.), convulsions (n.r.), spasticité (n.r.) et acidose lactique (n.r.), perte auditive (5), atrophie du nerf optique (4)
Weber <i>et al.</i> , 2004 Suisse	n.r.	17,5 m [2 m - 53 m] (n = 11)	Perte auditive (4), atrophie optique (4), retard de développement moteur (5) et langagier (6)

\* Le diagnostic final du troisième bébé a été fait après son décès à 2 ans.

† Tous les patients symptomatiques étaient traités à la biotine au moment de l'étude (10-20 mg/jour).

‡ Les enfants symptomatiques ont initialement reçu un traitement quotidien de 20 mg de biotine et la dose a été graduellement réduite à 5 mg par jour. Au moment de commencer le traitement, une atrophie progressive du nerf optique avait déjà été notée, mais le traitement en a fait cesser la progression.

Sigles et abréviations : j : jour; m : mois; n : nombre; n.r. : non rapporté.

Pour ce qui est des enfants repérés par dépistage néonatal, les données d'une série de cas rétrospective et de deux études de programme permettent de constater que très peu d'enfants repérés par dépistage néonatal manifestaient des symptômes au moment de recevoir le diagnostic (tableau 4).

**Tableau 4 Âge moyen à l'apparition des symptômes des patients repérés par dépistage néonatal dans des séries de cas et programmes de dépistage**

Étude Pays	Type d'étude	Nombre de cas repérés par DN	Âge moyen [intervalle] (n)		Symptômes prédominants (n)
			À l'apparition des symptômes	Au diagnostic	
Canda <i>et al.</i> , 2018 Turquie	Série de cas rétrospective	221	n.r. (n = 4)*	2 mois [15 j - à 4 mois] (n = 4)	Perte auditive (2), dermatite (2), acidocétose (1), retard de développement (1)
Wiltink <i>et al.</i> , 2016 Pays-Bas	Étude de programme de DN	50	5 j [4 à 8 jj] (n = 14)†	12 j [7 à 15 jj]‡ (n = 14)§	Eczéma et autres problèmes cutanés (14)¶
Möslinger <i>et al.</i> , 2001 Autriche	Étude de programme de DN et dépistage familial	30	< 2 sem. ¶ n.r. (3)	n.r. [4 à 8 sem.] (n = 30)	Encéphalopathie (1), hypotonie (2), dermatite (1)

\* Les auteurs discutent d'un cinquième cas qui a reçu son diagnostic à la suite du dépistage néonatal à 17 jours et qui était soumis à un examen pour une perte auditive héréditaire.

† Basé sur l'âge au dépistage de 36 des 50 patients repérés par DN.

‡ Basé sur les données disponibles de 31 patients sur les 50 repérés par DN.

§ Au moment de l'orientation vers la confirmation diagnostique, les problèmes cutanés étaient devenus légers et non spécifiques.

¶ Il n'y a pas de différence significative entre le nombre de patients atteints d'un BIOT qui présentaient de l'eczéma et d'autres problèmes cutanés et le nombre de patients non atteints (normaux) qui présentaient les mêmes symptômes.

¶ Des symptômes se sont développés au cours des deux premières semaines de vie pour 2 patients avec 0 % d'activité enzymatique résiduelle et 1 patient avec < 1 %, même si ces patients semblent ne s'être présentés à l'hôpital qu'à 8, 5 et 7 semaines. D'autres issues cliniques se sont manifestées à long terme : (QI 66,5, 65) chez 2 patients qui ne suivaient pas le traitement à la biotine, alors qu'un autre enfant repéré par dépistage néonatal, maintenant âgé de 8 ans, et 3 patients repérés par examen de leur histoire familiale, âgés de 26,5, 12, et 16,5 ans, ne suivaient pas de traitement et avaient tous un développement normal.

Sigles et abréviations : DN : dépistage néonatal; n : nombre; j : jour; sem. : semaine; n.r. : non rapporté; QI : quotient intellectuel.

### Points saillants

À l'occasion, certains nouveau-nés atteints d'un BIOT profond pourraient présenter des symptômes sévères, voire mortels.

Les enfants atteints d'un BIOT partiel ne présentent généralement pas de manifestations cliniques.

Ni l'activité enzymatique résiduelle ni le génotype ne permettent de repérer avec certitude les patients atteints d'un BIOT profond ou partiel qui vont éventuellement développer des symptômes et ceux qui vont demeurer asymptomatiques.

Les résultats du test de dépistage sont disponibles en temps opportun pour pratiquement tous les enfants qui font l'objet du dépistage néonatal.

## 3. MODALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

### 3.1. Modalités diagnostiques

L'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) a publié des lignes directrices portant sur les normes techniques du diagnostic du déficit en biotinidase (BIOT), qui est réalisé avec un test quantitatif de l'activité enzymatique de la biotinidase plasmatique ou sérique [Strovel *et al.*, 2017; Wolf, 2015b; Cowan *et al.*, 2010].

L'échantillon sanguin requis pour le test diagnostique doit être congelé dans les plus brefs délais, idéalement à - 80°C, transporté au laboratoire sur glace sèche et demeurer congelé jusqu'au moment du test, de préférence à - 80°C pour éviter la perte d'activité qui est observée à long terme à - 20°C [Wolf, 2003]. Pour éviter un diagnostic erroné, il a été conseillé d'effectuer un prélèvement sur les parents de l'enfant orienté vers la démarche diagnostique ainsi que sur des personnes non atteintes d'un BIOT (contrôle normal) à des fins de comparaison dans l'essai enzymatique [Strovel *et al.*, 2017].

L'essai enzymatique de l'activité de la biotinidase dans le sérum sert aussi de diagnostic différentiel pour exclure le déficit en holocarboxylase synthétase (HCS), le type précoce de déficit multiple en carboxylases [ACMG, 2012]. La présence de médicaments de la famille des sulfamidés dans le sang augmente artificiellement l'activité enzymatique de la biotinidase, ce qui peut causer des faux négatifs [Strovel *et al.*, 2017].

Une activité enzymatique inférieure à 10 % de la valeur moyenne normale adulte<sup>11</sup> est observée chez les patients atteints d'un BIOT profond et une activité enzymatique entre 10 et 30 % résulte en un BIOT partiel selon la description fonctionnelle standard de la maladie. En cas de résultats ambigus, l'identification de variants pathogènes sur l'ADN isolé de leucocytes, sur des fibroblastes ou à partir de sang séché sur papier buvard peut servir à confirmer le diagnostic [Strovel *et al.*, 2017].

L'analyse des acides organiques urinaires par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) et des acylcarnitines plasmatiques par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) est parfois utilisée de façon complémentaire aux tests enzymatiques et génétiques, puisque l'acide 3-hydroxyisovalérique, l'acide 3-hydroxypropionique et le 3-méthylcrotonylglycine peuvent être augmentés [Strovel *et al.*, 2017; NACB, 2009]. Selon l'étude de Wolf [2012], l'analyse des acides organiques urinaires est utile pour différencier les déficits en une seule carboxylase des déficits multiples en carboxylases, mais des résultats normaux ne signifient pas l'absence de la maladie.

Le 3-hydroxyisovalerylcarnitine (C5-OH) peut également être normal ou paraître augmenté lors de l'analyse des acylcarnitines plasmatiques, mais sa présence est caractéristique de plusieurs autres erreurs innées du métabolisme autres que le BIOT [Strovel *et al.*, 2017].

---

<sup>11</sup> Chez les nouveau-nés, l'activité enzymatique est d'environ 50 à 70 % moins élevée que celle des adultes, et une valeur de référence moyenne normale séparée devrait être établie dans chaque laboratoire sur cette population [Strovel *et al.*, 2017].

Au Québec, lors de l'étude pilote qui a été réalisée en 1986-1987, le diagnostic a reposé sur un test quantitatif de l'activité enzymatique de la biotinidase sérique, des analyses urinaires (non spécifiées) par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse chez le nouveau-né de même que sur l'analyse de la biotinidase sérique des parents [Dunkel *et al.*, 1989].

## **3.2. Modalités de traitement et suivi**

Le traitement du BIOT consiste en un supplément oral de biotine libre pour les deux formes de la maladie, mais il n'existe pas de lignes directrices ou de consensus concernant le dosage.

Les patients atteints d'un BIOT devraient éviter de consommer des œufs crus, puisqu'ils contiennent de l'avidine, une protéine du blanc d'œuf qui se lie à la biotine et en compromet la biodisponibilité [Wolf, 2016a]. Tous les enfants atteints d'un déficit profond sont traités à vie dès le diagnostic, indépendamment de leur génotype [UK NSC, 2018; Wolf, 2016a; UK NSC, 2012]. Selon la revue de Wolf [2016a], les décisions relatives au traitement devraient être prises sur la base du résultat de l'activité enzymatique plutôt que d'après les résultats de tests génétiques, puisque la corrélation génotype/phénotype n'est pas bien établie. Des ajustements du dosage sont parfois nécessaires selon l'évolution clinique de la maladie chez le patient [Jay *et al.*, 2015; Szymanska *et al.*, 2015; UK NSC, 2012; Cowan *et al.*, 2010]. Dans l'étude de Seker Yilmaz et ses collaborateurs [2018], 203 nouveau-nés atteints d'un BIOT ont été repérés par le dépistage néonatal et immédiatement traités à la biotine. De ceux-ci, un patient, traité à la biotine, s'est présenté en décompensation métabolique durant un épisode de gastroentérite; l'augmentation de sa dose de biotine a rétabli la situation.

### **3.2.1. Traitement initial et en phase symptomatique aiguë**

À défaut de lignes directrices sur le traitement du BIOT, la pratique se base sur les articles de la littérature qui ont démontré les avantages du traitement à la biotine, lequel est utilisé dans certains programmes de dépistage depuis plus de 30 ans. Les doses de biotine prescrites varient selon le degré d'atteinte du patient [Jay *et al.*, 2015]. La dose orale quotidienne se situe généralement entre 5 et 20 mg pour les cas de déficit profond [Strovel *et al.*, 2017]. Les cas de déficit partiel sont traités avec une dose qui varie entre 1 et 10 mg [Wolf, 2016a]. Cependant, les opinions divergent quant à la décision de traiter ce dernier groupe de patients et il n'y a pas de consensus concernant le dosage à leur administrer [Jay *et al.*, 2015; Wolf, 2015a; UK NSC, 2012]. La supplémentation en biotine semble entraîner une amélioration clinique chez des enfants symptomatiques avec un déficit profond et prévenir l'apparition de symptômes chez les enfants présymptomatiques avec un déficit profond [Strovel *et al.*, 2017]. Les crises épileptiques et l'ataxie se résorbent en quelques heures ou quelques jours alors que les manifestations cutanées cessent en quelques semaines [Strovel *et al.*, 2017].

### 3.2.2. Traitement et surveillance à long terme

Le traitement quotidien à la biotine doit être poursuivi durant toute la vie, car une déplétion en biotine s'installe rapidement chez les patients atteints d'un déficit profond qui cessent de prendre leur supplément [Wolf, 2016a]. Pour les patients avec un déficit partiel qui sont asymptomatiques, un traitement à long terme en continu ne fait pas l'unanimité en raison du manque de données sur l'efficacité. Au Michigan, où le dépistage néonatal du BIOT est fait depuis 25 ans, une dose de 5 mg/jour est prescrite au moment du diagnostic à tous les patients avec un déficit partiel [Jay *et al.*, 2015]. Outre le suivi périodique avec le médecin de famille, un suivi avec un généticien ou un spécialiste en maladies métaboliques de même que des examens de la vue et de l'ouïe sont suggérés annuellement pour les enfants atteints d'un BIOT profond et tous les deux ans pour ceux avec un BIOT partiel [Wolf, 2016a].

### 3.2.3. Efficacité du traitement

Aucune étude portant sur l'efficacité du traitement n'a été recensée dans la littérature concernant le dépistage du BIOT. Quelques études ont cependant exploré la relation entre le traitement à la biotine et l'apparition de symptômes. Möslinger et ses collaborateurs [2001] ont examiné les symptômes neurologiques et le quotient intellectuel des 33 patients atteints d'un BIOT repérés par le programme de dépistage néonatal autrichien et par des études familiales portant sur une période de 12 ans. Différents sous-groupes de patients ont été comparés selon la prise de suppléments de biotine ou non et leur observance du traitement. Sur les 12 patients atteints d'un BIOT partiel, chez qui le traitement à la biotine n'a pas été recommandé en accord avec le programme de dépistage de l'Autriche, aucun symptôme ni déficit intellectuel n'ont été notés. Dans le groupe de 21 patients atteints d'un BIOT profond, un patient traité à partir de un an de vie, avec un quotient intellectuel normal, a présenté un retard de langage. Deux patients du groupe BIOT profond non traités, à cause du refus de traitement de la part des parents, ont présenté un déficit intellectuel modéré, dont un à la limite de la normalité. Enfin, aucun déficit intellectuel n'a été observé chez les patients du groupe BIOT profond traités à la biotine (tableau 5).

Cette étude comporte différentes limites ou biais, notamment des biais d'observation qui ont pu influencer sur les résultats des tests neuropsychologiques et l'absence d'analyse statistique qui aurait permis de déterminer si les différences observées étaient significatives. Les auteurs mentionnent également que différentes séries de tests ont été administrées selon la langue maternelle et l'âge de l'enfant et que les résultats ne peuvent être directement comparés entre eux<sup>12</sup>.

---

<sup>12</sup> Les tests neuropsychologiques administrés à 18 mois, 3 ans, 5 ans, 6 ans, 10 ans et ≥ 14 ans étaient : *Adaptatives Intelligenz-Diagnostikum (AID)* et *Denver II et Kaufman Assessment Battery for Children—verbal and non-verbal version*.

**Tableau 5 Symptômes neurologiques et quotient intellectuel chez les patients atteints d'un BIOT profond repérés par dépistage néonatal traités ou non à la biotine**

Critère	BIOT profond traité à la biotine (n = 13)*	BIOT profond non traité (n = 6)†	BIOT partiel non traité (n = 10)‡
Âge au dernier suivi (années)	2 à 12 ans	6 à 26 ans	2,5 à 10 ans
Cas avec symptômes au diagnostic	3	0	0
Cas avec symptômes neurologiques (y inclus retard de langage) ou quotient intellectuel sous la normale à la dernière évaluation	1§	2	0
QI	85-111   (n = 9)	65-114 (n = 6)	91-117   (n = 4)
Score de développement de Denver	Normal (n = 2)	n.r.	Normal (n = 6)

Données tirées de Möslinger et ses collaborateurs [2001].

\* Sur les 14 patients traités à la biotine, un patient traité à partir de 5 semaines de vie a été exclu en raison du manque d'information concernant l'observance au traitement et le manque de suivi (perdu de vue).

† Ce groupe inclut des patients non traités et avec traitement intermittent, dont un parent et un cas de fratrie repéré par dépistage familial. Un autre patient adulte atteint d'un BIOT profond et considéré comme normal a été exclu puisqu'il avait refusé le traitement et le suivi, y compris les tests neuropsychologiques.

‡ Sur les 12 patients atteints d'un BIOT partiel, 10 ont eu un suivi régulier et les 2 autres ont été exclus en raison du manque d'information.

§ Ce patient dont le traitement a débuté à l'âge de 1 an avait un QI normal (102,5), mais un retard de langage à 7,5 ans.

|| L'auteur a mentionné que tous ces patients se situaient dans l'écart moyen considéré comme normal.

Sigles et abréviation : n : nombre; QI : quotient intellectuel; n.r. : non rapporté.

Dans une série de cas, Jay et ses collaborateurs [2015] ont revu rétrospectivement les dossiers des 142 cas repérés par dépistage néonatal et diagnostiqués au Michigan, pendant une période de 25 ans. Ils ont comparé les issues cliniques des cas repérés par dépistage néonatal à ceux de la population générale. Sur les 22 enfants suivis en raison d'un BIOT profond, aucun n'a eu de problèmes neurologiques ou cutanés majeurs lorsque le supplément de biotine était pris sur une base régulière. Sur les 120 patients avec un BIOT partiel suivis à cette clinique, deux cas ont eu des symptômes normalement associés au BIOT profond. Ces symptômes ont été observés chez une adolescente qui avait cessé la supplémentation en biotine pendant une courte période et chez un adulte qui avait été repéré à la suite du dépistage positif de sa fille. Par ailleurs, bien que 16 % des patients atteints d'un BIOT partiel aient expérimenté des problèmes cutanés (eczéma, peau sèche, dermatite atopique, etc.), ces symptômes ne peuvent être tous attribués spécifiquement au BIOT, car de 10 à 20 % des enfants dans la population générale sont affectés par ces mêmes problèmes cutanés. Aucun des patients suivis à cette clinique n'a souffert d'une atrophie du nerf optique, et une perte auditive, principalement neurosensorielle<sup>13</sup>, a été documentée chez environ 5 % des cas de BIOT

<sup>13</sup> Par opposition à la surdité de transmission, la surdité neurosensorielle est généralement permanente; on observe une atteinte de l'oreille interne et/ou des voies et centres nerveux comme le nerf auditif (AQEPA. La surdité, parlons-en ! [site Web], disponible à : <https://www.aqepa.org/la-surdite-cest-quoi/>).

partiel comparativement à une prévalence de 0,2 % dans la population générale de jeunes enfants [Jay *et al.*, 2015]. L'auteur spécifie que deux patients atteints d'un BIOT partiel présentaient une surdité à la naissance, mais non liée à la maladie, un autre avait reçu une dose inadéquate de biotine pendant plusieurs années et deux patients auraient eu des arrêts de traitement prolongés au cours de l'enfance, même si l'assiduité au traitement a été estimée généralement bonne (oubli occasionnel de quelques doses) pour l'ensemble de ces patients. Enfin, le taux de retard de langage chez les enfants atteint d'un BIOT partiel était plus faible que le taux dans la population générale.

Finalement, la série de cas de Szymanska et ses collaborateurs [2015] portait sur 22 patients polonais qui avaient reçu un diagnostic de BIOT depuis 1991, dont 16 repérés cliniquement, 4 cas familiaux et 2 repérés par dépistage néonatal. Tous les cas de BIOT profond et 50 % des cas de BIOT partiel ont développé des symptômes. Les symptômes les plus fréquents étaient l'atrophie du nerf optique et la surdité. Les auteurs ont observé une stabilisation des symptômes après l'instauration du traitement à la biotine chez les 8 patients qui souffraient d'une atrophie du nerf optique et chez les 6 patients souffrant d'une surdité de perception parmi les 20 patients qui n'avaient pas participé au dépistage. Chez tous les patients qui ont éprouvé des problèmes cutanés et chez la majorité des patients souffrant d'un retard de développement moteur, une régression rapide des symptômes est survenue à la suite de l'instauration du traitement à la biotine. En outre, les deux patients repérés par dépistage néonatal, en traitement depuis le diagnostic, n'ont jamais développé de signes ou symptômes du BIOT.

#### **3.2.4. Innocuité du traitement**

Administrée depuis plus de 30 ans, la supplémentation en biotine a démontré son innocuité dans le traitement du BIOT, puisqu'il n'existe aucune toxicité connue de cette vitamine et qu'aucun effet secondaire n'a été rapporté aux doses administrées [Wolf, 2015b]. Le traitement à la biotine à doses pharmacologiques est considéré comme sécuritaire [Wolf, 2016a; UK NSC, 2012; Wolf, 2010].

### **3.3. Pronostic**

Les patients atteints d'un BIOT répondent de manière générale très positivement au traitement oral avec les doses usuelles de biotine. Chez les patients qui ont reçu leur diagnostic à la suite de manifestations cliniques de la maladie, l'instauration du traitement à la biotine permet une normalisation rapide des paramètres biochimiques, favorise la croissance des cheveux et l'arrêt des convulsions [Szymanska *et al.*, 2015; Cowan *et al.*, 2010]. Certaines anomalies du système nerveux central s'améliorent ou se normalisent [Szymanska *et al.*, 2015; Möslinger *et al.*, 2001]. Toutefois, les problèmes oculaires ou auditifs constatés au moment du diagnostic sont généralement irréversibles, même si le traitement à la biotine peut en arrêter la progression [Wolf, 2016a]<sup>14</sup>.

---

<sup>14</sup> Dans certains cas de BIOT profond qui se manifestent tardivement, plusieurs mois de traitement ont permis de faire régresser une perte de vision et d'améliorer une paraparésie spastique.

Le traitement précoce des enfants présymptomatiques atteints d'un BIOT profond prévient, dans la plupart des cas, l'apparition de symptômes et améliore le pronostic [Wolf, 2017b]. Enfin, selon Baumgartner et Suormala [2016], un diagnostic tardif pourrait être associé à des dommages neurologiques irréversibles, y compris la perte auditive et l'atrophie optique, malgré l'instauration du traitement à la biotine.

Par ailleurs, certains patients avec un déficit profond demeurent asymptomatiques jusqu'à l'âge adulte même sans traitement, comme c'est le cas de patients adultes repérés à la suite du diagnostic de leur enfant d'après certaines études [Baykal *et al.*, 2005; Möslinger *et al.*, 2001]. Quelques jeunes adultes ont été repérés cliniquement après avoir développé des problèmes oculaires dégénératifs importants à la suite d'une période d'errance diagnostique [Van Iseghem *et al.*, 2019; Deschamps *et al.*, 2018]. Ni l'activité enzymatique résiduelle ni le génotype ne permettent de repérer les patients qui vont éventuellement développer des symptômes et ceux qui vont demeurer asymptomatiques [UK NSC, 2012].

Chez les patients atteints d'un BIOT partiel, l'efficacité du traitement est incertaine puisque la majorité des patients demeurent asymptomatiques, et ce, même sans traitement [Jay *et al.*, 2015; UK NSC, 2012]. Toutefois, quelques-uns manifesteront des symptômes lors d'épisodes de stress métabolique [Baumgartner et Suormala, 2016; UK NSC, 2012; Möslinger *et al.*, 2001].

### **Points saillants**

Le traitement, simple et accessible, avec une supplémentation quotidienne en biotine des patients atteints d'un BIOT profond et qui sont présymptomatiques empêcherait l'apparition des symptômes. Chez les patients qui ont développé des symptômes, la biotine entraînerait leur régression, sauf en ce qui a trait aux troubles visuels et auditifs.

Le pronostic des patients atteints d'un BIOT qui ont participé au dépistage néonatal est généralement très bon lorsqu'ils sont traités avec la supplémentation quotidienne en biotine.

Chez les patients avec un BIOT partiel, la valeur du traitement est incertaine, puisque la majorité de ces patients présentent une forme particulièrement légère de la maladie.

## 4. PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE

Dans un contexte de dépistage néonatal, le test de dépistage disponible devrait être performant, c'est-à-dire qu'il devrait permettre de distinguer adéquatement et en temps opportun les nouveau-nés atteints d'un déficit en biotinidase (BIOT) de ceux qui n'en sont pas atteints.

### 4.1. Description des études primaires

La recherche de littérature a permis de repérer douze études provenant de programmes de dépistage ou d'études pilotes, qui ont été retenues pour l'évaluation de la performance (tableau 6). L'ensemble des données et indicateurs rapportés dans cette section ont été extraits ou calculés par l'INESSS à partir de l'information disponible dans les études primaires.

#### 4.1.1. Population et prélèvement sanguin

Dans ces 12 études, entre 45 000 et plus de 2 millions de nouveau-nés ont fait l'objet de dépistage dans plusieurs pays d'Europe, au Brésil, aux États-Unis et au Canada. Les études se sont déroulées entre 1986 et 2018, et les périodes qu'elles ont couvertes ont varié de 1 ½ an à 30 ans. Le moment du premier prélèvement sanguin, récolté sur un papier buvard, se situait entre deux et trois jours de vie pour quatre études, entre trois et sept jours de vie dans deux études, et il n'a pas été spécifié dans cinq études. Selon les lignes directrices techniques pour établir le diagnostic du BIOT, des mesures spéciales doivent être prises pour les patients qui ont reçu une transfusion, pour les nouveau-nés prématurés ou ceux qui souffrent de problèmes hépatiques [Strovel *et al.*, 2017]. Dans deux études, un protocole particulier avec reprise du test de dépistage à un âge plus avancé a été décrit<sup>15</sup>.

#### 4.1.2. Tests de dépistage

Les douze études retenues ont utilisé un test de dépistage enzymatique de la biotinidase dit qualitatif ou semi-quantitatif. Cinq études ont appliqué une méthode qualitative ou semi-quantitative colorimétrique développée par un laboratoire médical [Heard *et al.*, 1984], six autres ont appliqué une méthode semi-quantitative avec des trousse commerciales<sup>16</sup> et une étude s'est servie de méthode semi-quantitative par fluorimétrie

---

<sup>15</sup> Si un nouveau-né est prématuré, le test doit être refait à 32 semaines d'âge gestationnel ou lorsque l'alimentation orale est établie [Lund *et al.*, 2012]; si le nouveau-né est à l'unité de soins intensifs, il est souvent testé avant 72 heures de vie, mais le test est refait avant le congé médical; si le nouveau-né est un prématuré de moins de 32 semaines de gestation, un deuxième prélèvement est fait après 10 jours de vie [Loukas *et al.*, 2010].

<sup>16</sup> Quantase Neonatal Biotinidase Deficiency®(Bi-Rad) [Wiltink *et al.*, 2016]; Spotcheck® et Spotcheck Pro® (Astoria Pacific) [Gannavarapu *et al.*, 2015]; Umtest Biotinidase® (Tecnosuma) [Lara *et al.*, 2015]; Neonatal Biotinidase kit® (PerkinElmer) [Carvalho *et al.*, 2019; Lund *et al.*, 2012]; Delfia Kit® (Perkin Elmer) [Loukas *et al.*, 2010].

sans trousse commerciale. Selon l'analyse comparative d'Iseri-Erten [2016], la fluorimétrie serait légèrement plus spécifique et sensible que la méthode colorimétrique, mais d'autres analyses comparatives seraient nécessaires pour évaluer ces méthodes dans le contexte du dépistage néonatal avec un échantillon de sang récolté sur un papier buvard [Strovel *et al.*, 2017].

Il est déjà connu que plusieurs facteurs peuvent influencer sur la performance des tests de dépistage néonatal effectués à partir d'un échantillon sanguin, dont la prématurité, la présence d'une jaunisse (hyperbilirubinémie), la qualité du séchage du sang sur le papier buvard et la température de préservation de l'échantillon [Strovel *et al.*, 2017; Wiltink *et al.*, 2016]. Certains facteurs pourraient entraîner des résultats faux positifs s'ils ne sont pas contrôlés : la présence de composés interférents dans le sang comme l'ampicilline, la bilirubine, l'hémoglobine et le glutathion [Strovel *et al.*, 2017]. Environ 50 % des résultats de dépistage faux positifs seraient dus à la prématurité qui est associée à un niveau d'activité enzymatique de la biotinidase plus faible que chez un nouveau-né à terme, et les autres à une mauvaise gestion des échantillons sanguins possiblement exposés à la chaleur ou à l'humidité [Strovel *et al.*, 2017].

Le nombre de tests et de prélèvements effectués avant d'orienter un patient vers une démarche diagnostique a varié selon les études. Le seuil de positivité de l'activité de la biotinidase et l'unité de mesure de cette activité ont aussi été variables selon la procédure observée, le pays ou le fournisseur du test. Quatre études ont considéré un seuil maximal se situant entre 20 et 30 % de l'activité de la biotinidase chez des individus normaux plutôt qu'un seuil de 30 % tel que décrit dans la classification fonctionnelle, ce qui peut avoir influé sur leur taux de référence [Wiltink *et al.*, 2016; Lund *et al.*, 2012; Sarafoglou *et al.*, 2011; Ohlsson *et al.*, 2010]. Dans deux études, le seuil a été fixé entre 6 et 10 ERU<sup>17</sup> [Gannavarapu *et al.*, 2015; Cowan *et al.*, 2012], et dans deux autres à 0,2 unité d'absorbance [Couce *et al.*, 2011; Dunkel *et al.*, 1989].

#### **4.1.3. Confirmation diagnostique**

Pour la confirmation du diagnostic, la mesure quantitative de l'activité de l'enzyme sur un échantillon de sérum ou de plasma a servi dans dix études alors que, pour une étude, l'utilisation d'un test de confirmation semi-quantitatif est mentionnée [Loukas *et al.*, 2010] et que, dans une autre, on ne mentionne pas la méthode de confirmation [Couce *et al.*, 2011]. Dans quatre études, la méthode développée par Wolf et ses collaborateurs [1983] a été appliquée. Une fois le diagnostic obtenu par la méthode quantitative, les patients ont été historiquement catégorisés en BIOT profond s'ils avaient entre 0 et moins de 10 % d'activité enzymatique et en BIOT partiel s'ils avaient entre 10 et 30 %. Puisque la prévalence des cas de BIOT partiel à la naissance, majoritairement bénins, est supérieure à celle du BIOT profond, de plus en plus de programmes de dépistage emploient des seuils d'activité différents pour classifier leurs patients. Lund et ses collaborateurs [2012] considèrent comme atteints seulement les patients qui ont une activité enzymatique inférieure à 10 %, mais ils n'expliquent pas le protocole suivi pour

---

<sup>17</sup> ERU = enzyme response units.

les patients dont le résultat se situe entre 10 et 20 %. Des analyses génétiques ont été réalisées dans dix études de programme sur une partie des nouveau-nés ou tous les nouveau-nés orientés vers un processus de confirmation diagnostique. Seules les études de Couce et ses collaborateurs [2011] et de Dunkel et ses collaborateurs [1989] n'ont pas rapporté avoir eu recours aux tests génétiques. Trois programmes ont appliqué un protocole diagnostique intégrant des analyses génétiques chez les parents en appui à la confirmation diagnostique par essai enzymatique quantitatif qui mène parfois à des résultats ambigus pour les cas de BIOT partiel [Carvalho *et al.*, 2019; Porta *et al.*, 2017; Lara *et al.*, 2015]. Par ailleurs, les résultats de l'analyse génétique dans l'étude canadienne de 2015 confirment des chevauchements dans les valeurs de l'activité enzymatique de cas de BIOT partiel et de porteurs, ce qui jette un doute sur le diagnostic des cas de BIOT partiel lorsque ceux-ci ne sont pas confirmés par une analyse génétique [Gannavarapu *et al.*, 2015]. Lara et ses collaborateurs [2015] et Carvalho et ses collaborateurs [2019] considèrent comme suggestives d'un état hétérozygote ou de porteur les valeurs de l'activité enzymatique entre 2,2 et 5,1  $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{L}$  (31 % - 71 %). Dans l'étude de Carvalho [2019], tous les échantillons des nouveau-nés qui ont obtenu une activité enzymatique  $\leq 30$  % ou 2,1  $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{L}$  ont été séquencés et tous ces patients ont été suivis en clinique spécialisée même si leur analyse génétique suggérait un état hétérozygote ou à la limite d'un BIOT partiel et qu'ils étaient considérés comme des faux positifs. Les proportions de cas de BIOT profond et partiel chez qui des analyses génétiques ont été effectuées s'étendent entre 13 et 100 %. Elles sont présentées au tableau 6.

#### **4.1.4. Faux négatif**

Aucune méthode de repérage systématique des faux négatifs n'a été rapportée dans les études de programme sur le BIOT, et un seul cas de faux négatif a été repéré lors de la revue exhaustive de la littérature pour cette erreur innée du métabolisme. Ce cas de faux négatif est un patient atteint d'un BIOT partiel chez qui le diagnostic a été confirmé à la suite d'un diagnostic positif dans la fratrie. Il était rapporté dans une étude rétrospective portant sur plus de trois millions d'enfants qui ont fait l'objet du dépistage depuis 1988 [Jay *et al.*, 2015].

**Tableau 6 Description des études primaires et des résultats du test de dépistage néonatal sanguin du BIOT**

Étude Pays (région)	Période (nombre de participants)	Âge au prélèvement*	Conditions de dépistage		Démarche pour établir le diagnostic	Résultat du test de dépistage et du test diagnostique			
			Type de test de dépistage	Critère pour une référence diagnostique		Résultat anormal	VP (type; % séquencé)	FN	FP
Carvalho <i>et al.</i> , 2019 Brésil	2013-2018 (1 168 385)	3 à 5 j	Trousse pour test qualitatif colorimétrique	2 essais positifs sur 2 prélèvements de sang différents	Mesure quantitative de l'activité de la biotinidase sérique [Cowan <i>et al.</i> , 2010] <sup>†</sup> et analyses génétiques	DN+ : 634 Dx : 620 <sup>†</sup>	84 (6 DPR;100 %, 78 Dpa : 100 %)	n.r .	536 <sup>§</sup>
Porta <i>et al.</i> , 2017 Italie	1987-2016 (1 097 894)	3 j	Test semi- quantitatif colorimétrique [Heard <i>et al.</i> , 1984]	2 essais positifs <sup>  </sup> sur 2 prélèvements de sang différents	Mesure quantitative de l'activité de la biotinidase Séquençage du gène entier chez l'enfant et analyses génétiques ciblées chez parents	DN+ : 461 Dx : 461	18 (10 DPR; 100 %, 8 Dpa : 13 %)	n.r .	443
Wiltink <i>et al.</i> , 2016 Pays-Bas (région sud-ouest)	2007 à 2012 (304 982)	3 à 7 j	Trousse pour test semi- quantitatif colorimétrique	< 30 % et < 20 % après le 1 <sup>er</sup> juillet 2012 1 seul essai	Mesure quantitative de l'activité de la biotinidase plasmatique [Wolf <i>et al.</i> , 1983] <sup>¶</sup> Analyses génétiques non essentielles	DN+ : 92 Dx : 92	50 (6 DPR; 83 %,44 Dpa : 80 %)	0	42
Gannavarapu <i>et al.</i> , 2015 Canada (Ontario)	2007 à 2014 (1 043 895)	n.r. **	Trousse pour test semi- quantitatif colorimétrique	2007-2013 : < 10 ERU  Depuis 2014 : < 35 MRU	Mesure quantitative de l'activité de la biotinidase sérique [Wolf <i>et al.</i> , 1983] Analyses génétiques non essentielles	DN+ : 246 Dx : 246	71 (17 DPR; 18 %, 54 Dpa : 83 %)	n.r .	175
Lara <i>et al.</i> , 2015 Brésil	Pilote 2007 à 2008 (182 891) <sup>**</sup>	~ 5 j	Trousse pour test qualitatif colorimétrique	2 essais positifs sur 2 prélèvements de sang différents	Mesure quantitative de l'activité de la biotinidase sérique [Cowan <i>et al.</i> , 2010] <sup>‡</sup> Analyses génétiques faites en 2014-2015	DN+ : 129 Dx : 127 <sup>**</sup>	8 (1 DPR; 100 %, 7 Dpa : 100 %)	n.r.	119
Cowan <i>et al.</i> , 2012 États-Unis (Californie)	2007-2011 (2 061 609)	n.r. <sup>§§</sup>	Test colorimétrique [Heard <i>et al.</i> , 1984]	≤6 ERU ou entre 6,01 et 10 ERU sur 2 essais 2 prélèvements	Mesure quantitative de l'activité de la biotinidase sérique [Wolf <i>et al.</i> , 1983] Analyses génétiques non essentielles	DN+ : 76 Dx : 76	65 (28 DPR; 83 %, 37 Dpa : 0 %)	n.r.	11

Étude Pays (région)	Période (nombre de participants)	Âge au prélèvement*	Conditions de dépistage		Démarche pour établir le diagnostic	Résultat du test de dépistage et du test diagnostique			
			Type de test de dépistage	Critère pour une référence diagnostique		Résultat anormal	VP (type; % séquencé)	FN	FP
Lund <i>et al.</i> , 2012 Danemark	2009-2011 (140 565)	2 à 3 j	Trousse pour test semi- quantitatif colorimétrique	< 30 % au premier test < 20 % à la reprise	Mesure quantitative de l'activité de la biotinidase, AOU Analyses génétiques	<i>DN+ : 10</i> <i>Dx : 10</i>	3 <sup>  </sup> (3 DPr : 100 %)	0	7 <sup>  </sup>
Couce <i>et al.</i> , 2011 Espagne (Galicia)	2000-2010 (210 165)	≤ 2002 : 5-8 j > 2002 : 3 j	Qualitatif colorimétrique [Heard <i>et al.</i> , 1984]	< 0,20 Absorbance Unit depuis 2010 2 <sup>e</sup> test sur nouveau prélèvement si positif	n.r.	<i>DN+ : 10</i> <i>Dx : 10</i>	7 (1 DPr; n.r., 6 Dpa; n.r.)	0	3
Loukas <i>et al.</i> , 2010 Grèce	2007-2009 (45 000)	72 h	Qualitatif colorimétrique [Heard <i>et al.</i> , 1984] Remplacé en février 2009 par une trousse pour test semi- quantitatif	n.r. <sup>¶¶</sup>	Mesure semi- quantitative de l'activité de la biotinidase par immunofluorescence (avant 2009) Séquencage du gène entier	<i>DN+ : 18</i> <i>Dx : 18</i>	6 (1 DPr; n.r., 5 Dpa; n.r.)	0	12
Ohlsson <i>et al.</i> , 2010 Suède	2002-2008 (642 520)	n.r.	Semi-quantitatif fluorimétrique [Wastell <i>et al.</i> , 1984]	Avant 2006 : < 25 % Depuis 2006 : < 20 %	Mesure quantitative de l'activité de la biotinidase plasmatique Séquencage	<i>DN+24</i> <i>Dx : 24</i>	13 (6 DPr; 100 %, 7 Dpa : 86 %)	n.r.	11
Sarafoglou <i>et al.</i> , 2009 États-Unis (Minnesota)	2004-2008 (264 727)	n.r. <sup>***</sup>	Qualitatif colorimétrique [Heard <i>et al.</i> , 1984]	<10 % référé immédiatement après 1 essai ≥ entre 10-25 % : référé après 2 essais positifs	Mesure quantitative de l'activité de la biotinidase sérique Analyses génétiques	<i>DN+ : 33</i> <i>Dx : 33</i>	31 (5 DPr; 100 %, 26 Dpa : 31 %)	0	2
Dunkel <i>et al.</i> , 1989 Canada (Québec)	Pilote 1986- 1987 (163 000)	Au départ du nouveau-né de l'hôpital	Qualitatif colorimétrique [Heard <i>et al.</i> , 1984]	< 0,20 Abs pour réf. ou si couleur mauve pâle ou paille	Mesure quantitative de l'activité de la biotinidase sérique [Wolf <i>et al.</i> , 1983] GC-MS (urine) Mesure quantitative de l'activité de la biotinidase chez les parents	<i>DN+ : 152</i> <i>Dx : 152</i>	15 (3 DPr; n.d., 12 Dpa : n.d.)	n.r.	137

Nombres en italique : nombres calculés par l'INESSS à partir des données disponibles dans l'étude. Seuls les patients avec un diagnostic final ont été inclus dans les calculs.

- \* Les conditions particulières pour les nouveau-nés prématurés ou aux soins intensifs ont été décrites dans le texte.
  - † Ces auteurs ont employé une valeur de référence moyenne d'activité normale de 7,2 µmol/min/L et ils ont considéré comme normaux les nouveau-nés avec une activité > 5,1 µmol/min/L
  - ‡ Sur les 1 168 385 nouveau-nés qui participaient au dépistage, 14 ont été exclus puisqu'ils n'avaient pas eu de confirmation diagnostique.
  - § Sur les 536 FP, 42 avaient une activité enzymatique normale, 442 une activité enzymatique suggestive d'un état hétérozygote et 52 ont eu un séquençage en plus d'être suivis en clinique bien que 46 semblaient avoir un état hétérozygote et 6 semblaient être des cas limites de BIOT partiel (2,2-2,3 µmol/min/L).
  - || Dans le test colorimétrique d'Heard [1984], on distingue les patients positifs, c'est-à-dire ceux dont l'activité enzymatique est plus faible que la valeur normale, par la couleur paille de la solution, contrairement à la couleur mauve chez les patients négatifs ou normaux.
  - ¶ En cas d'écart entre le résultat du test de dépistage et le résultat du test de confirmation, un deuxième test de dépistage est fait.
  - \*\* Selon le rapport annuel de 2015 du programme ontarien, la majorité des nouveau-nés subissent leur prélèvement entre 24 et 48 heures de vie [NSO, 2016].
  - ++ Sur les 182 942 nouveau-nés qui ont participé au dépistage, 51 ont été exclus, car leur échantillon n'était pas conforme et les nouveau-nés non joignables, de sorte que l'analyse porte sur 182 891 nouveau-nés.
  - ‡‡ Les auteurs ont rapporté que deux enfants avec un dépistage positif et une mesure de l'activité enzymatique positive n'ont pas eu de diagnostic définitif par séquençage et ont été exclus des données.
  - §§ Actuellement, l'âge au prélèvement se situe entre 12 et 48 heures de vie selon la brochure du programme californien (<https://www.cdph.ca.gov/Programs/CFH/DGDS/Pages/nbs/Collection-Information.aspx>, consulté le 3 juin 2019).
  - || Seuls les cas de BIOT profond avec une activité enzymatique < 10 % ont été considérés comme des patients atteints; 5 des 7 FP (avec activité enzymatique entre 10 et 20 %) ont eu un séquençage et ils ont tous au moins un allèle bénin c.1330G>C (à l'état homozygote ou hétérozygote composite).
  - ¶¶ Depuis février 2009, des indications du fabricant et des échantillons de contrôle de la qualité sont fournis avec la trousse utilisée.
  - \*\*\* Actuellement, l'âge au prélèvement se situe entre 24 et 48 heures de vie selon le site Web du programme du Minnesota (<https://www.health.state.mn.us/people/newbornscreening/program/about.html>, consulté le 3 juin 2019).
- Sigles et abréviations : AOU : acides organiques urinaires; DN+ : dépistage néonatal positif; Dpa : déficit partiel; DPr : déficit profond; Dx : bilan diagnostique complété; ERU : enzyme response units (Astoria Pacific Spotchek assay); FN : faux négatif; FP : faux positif; GC-MS : chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse; j : jour; MRU : microplate response units (Astoria Pacific Spotchek assay pro); n.d. : non déterminé; n.r. : non rapporté; VP : vrai positif.

## 4.2. Résultats de performance

Le tableau 7 présente les résultats de performance, soit la sensibilité, la spécificité, le taux de référence, le taux de détection et la valeur prédictive positive, calculés à partir des données disponibles dans les études primaires retenues.

### 4.2.1. Sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive

La validité du test repose sur sa sensibilité et sa spécificité qui reflètent sa capacité à différencier les patients atteints de ceux non atteints de la maladie. La sensibilité a été estimée à 100 % à l'aide des données disponibles dans cinq études dans lesquelles les auteurs n'ont rapporté aucun résultat faux négatif. La spécificité a pu être calculée pour les 12 études et elle varie entre 99,916 et 99,999 %. Les deux plus faibles spécificités (99,916 et 99,935 %) ont été calculées pour des études qui ont rapporté de 9 à 14 fois plus de faux positifs que de vrais positifs [Lara *et al.*, 2015; Dunkel *et al.*, 1989].

Les normes édictées dans le cadre de référence du PQDNSU concernant la performance sont respectées pour la sensibilité et pour la spécificité (norme 3.1 de > 99 %; [MSSS, 2018]), mais 5 des 12 études pour lesquelles une spécificité a été calculée obtiennent une valeur inférieure au seuil de 99,975 % jugé acceptable par les experts du comité consultatif.

La valeur prédictive positive correspond à la proportion des nouveau-nés référés vers une démarche diagnostique qui ont la maladie parmi tous ceux qui ont eu un résultat de dépistage positif. Les valeurs prédictives positives s'échelonnent de 3,9 à 93,9 %. Trois études ont présenté les valeurs prédictives positives élevées à 93,9, 85,5 % et 70 % [Cowan *et al.*, 2012; Couce *et al.*, 2011; Sarafoglou *et al.*, 2009] alors que trois autres ont présenté des valeurs prédictives positives inférieures à 10 % [Porta *et al.*, 2017; Lara *et al.*, 2015; Dunkel *et al.*, 1989]. Selon les données actuellement disponibles, les différences dans les méthodes appliquées pour le dépistage et le bilan diagnostique ne semblent pas expliquer l'étendue des valeurs observées dans les valeurs prédictives positives des douze études.

### 4.2.2. 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 ainsi que les ressources à mobiliser pour accomplir les démarches diagnostiques et la prise en charge des patients atteints. Les données disponibles ont permis d'estimer que le taux de référence vers une démarche diagnostique a varié entre 3,7 et 93,3 nouveau-nés sur 100 000 participants au dépistage. Dans 5 des 12 études, les taux de référence dépassaient la norme du PQDNSU qui vise, pour chacune des maladies métaboliques ciblées, l'obtention de moins de 35 références sur 100 000 participants au dépistage (norme 3.5; [MSSS, 2018]). Au total, dans les 12 études retenues, 1 871 nouveau-nés ont été référés vers une démarche diagnostique, et de ce nombre 80 % (1 498/1 871) avaient des résultats faux positifs.

Le taux de détection pour les deux types de BIOT combinés a varié de 1 cas sur 6 100 à 1 cas sur 61 000 nouveau-nés. Par ailleurs, 11 programmes ont rapporté des taux de détection supérieurs à 1 sur 50 000, dont 6 ont rapporté des taux de détection supérieurs à 1 sur 15 000, ce qui diverge d'avec les données historiques qui estimaient la prévalence mondiale à environ 1 cas sur 61 000 enfants [Wolf, 1991]. Les taux de détection pour le BIOT profond ont varié entre 1 cas sur 45 000 et 1 cas sur 210 165 nouveau-nés, et les cas de BIOT partiel entre 1 cas sur 6 931 et 1 cas sur 137 237 naissances. En moyenne, le taux de détection des cas de BIOT partiel était cinq fois plus élevé que celui des cas de BIOT profond<sup>18</sup>.

Selon les résultats des douze études retenues, aucun facteur identifiable ne semble influencer sur la performance du test de dépistage du BIOT. De plus, même si les lignes directrices techniques pour établir le diagnostic de BIOT soulignent que l'activité enzymatique en biotinidase du nouveau-né augmente au cours des premiers jours et semaines de vie, le moment idéal du premier prélèvement sanguin, récolté sur un papier buvard, n'a pas été précisé. Dans les études retenues, le premier prélèvement sanguin était fait entre deux et sept jours de vie, et il n'a pas été spécifié pour cinq études.

---

<sup>18</sup> Pour obtenir cette donnée, l'INESSS s'est basé sur onze des douze études de programme retenues, en excluant Lund et ses collaborateurs qui ne rapportaient que les cas de BIOT profond.

**Tableau 7 Résultats sur la performance du test de dépistage néonatal sanguin du BIOT par la mesure de l'activité enzymatique**

Étude	Nombre de participants	Sensibilité (IC95 %)	Spécificité (IC95 %)	Valeur prédictive positive (IC95 %)	Taux de référence (sur 100 000)	Taux de détection
Carvalho <i>et al.</i> , 2019	1 168 385*	<i>n.d.</i>	99,954 % (99,950 à 99,958)	13,5 (11,1 à 16,5)	54,3	1 : 13 909
Porta <i>et al.</i> , 2017	1 097 894	<i>n.d.</i>	99,960 % (99,956 à 99,963)	3,9 (2,5 à 6,1)	42,0	1 : 60 994
Wiltink <i>et al.</i> , 2016	304 982	100 % (92,865 à 100)	99,986 % (99,981 à 99,990)	54,3 (44,2 à 64,1)	30,2	1 : 6 100
Gannavarapu <i>et al.</i> , 2015	1 043 895	<i>n.d.</i>	99,983 % (99,981 à 99,986)	28,9 (23,6 à 34,8)	23,6	1 : 14 703
Lara <i>et al.</i> , 2015	182 891 <sup>†</sup>	<i>n.d.</i>	99,935 % (99,922 à 99,946)	6,3 (3,2 à 11,9)	70,5	1 : 22 861
Cowan <i>et al.</i> , 2012	2 061 609	<i>n.d.</i>	99,999 % (99,999 à 100)	85,5 (75,9 à 91,7)	3,7	1 : 31 717
Lund <i>et al.</i> , 2012	140 565	100 % (43,850 à 100)	99,995 % (99,990 à 99,998)	30,0 (10,8 à 60,3)	7,1	1 : 46 855
Couce <i>et al.</i> , 2011	210 165	100 % (64,567 à 100)	99,999 % (99,996 à 100)	70,0 (39,7 à 89,2)	4,8	1 : 30 024
Loukas <i>et al.</i> , 2010	45 000	100 % (60,967 à 100)	99,973 % (99,953 à 99,985)	33,3 (16,3 à 56,3)	40,0	1 : 7 500
Ohlsson <i>et al.</i> , 2010	642 520	<i>n.d.</i>	99,998 % (99,997 à 99,999)	54,2 (35,1 à 72,1)	3,7	1 : 49 425
Sarafoglou <i>et al.</i> , 2009	264 727	100 % (88,974 à 100)	99,999 % (99,997 à 100)	93,9 (80,4 à 98,3)	12,5	1 : 8 540
Dunkel <i>et al.</i> , 1989	163 000	<i>n.d.</i>	99,916 % (99,901 à 99,929)	9,9 (6,1 à 15,6)	93,3	1 : 10 867

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

\* Des 1 168 385 nouveau-nés qui participaient au dépistage, 14 ont été exclus des calculs (sauf pour le taux de référence), puisqu'ils n'ont pas eu de confirmation diagnostique.

† Des 182 891 nouveau-nés qui participaient au dépistage, 2 patients ont été exclus des calculs (sauf pour le taux de référence), puisqu'ils n'ont pas eu de diagnostic définitif par séquençage.

Sigle et abréviation : IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; n.d. : non déterminé

**Points saillants**

La performance du test enzymatique pour le dépistage du BIOT pourrait s'avérer problématique compte tenu des enjeux de stabilité observés concernant le test de dépistage et le test de confirmation diagnostique, des enjeux de classification des cas soulevés à défaut de tests génétiques et du nombre possiblement élevé de faux positifs qui seraient référés vers une confirmation diagnostique.

## 5. EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL

L'évaluation de l'efficacité du dépistage néonatal consiste idéalement à comparer les issues cliniques à court, à moyen et à long terme entre les patients repérés par le dépistage néonatal et ceux repérés cliniquement.

### 5.1. Devis d'étude et méthodologie

Une étude comparative, réalisée par un laboratoire de l'unité métabolique responsable de la confirmation des cas de déficit en biotinidase (BIOT) en Suisse, a été retenue pour l'évaluation de l'efficacité du dépistage néonatal du BIOT [Weber *et al.*, 2004]. Le but de cette série de cas était de recueillir des données sur le développement de l'état des patients, uniquement ceux atteints d'un BIOT profond, et de vérifier l'influence sur les résultats neurologiques et développementaux : 1) de la supplémentation en biotine en phase présymptomatique des patients repérés par dépistage néonatal, 2) de l'activité enzymatique résiduelle, et 3) de la présence de symptômes initiaux. Cette étude a été menée auprès de 25 patients atteints d'un BIOT profond repérés par dépistage néonatal, de 11 patients identifiés à partir des manifestations cliniques et d'un patient qui avait reçu son diagnostic à la suite d'une investigation familiale entre 1983 et 1998 [Weber *et al.*, 2004].

L'information présentée a été recueillie à même les dossiers initiaux du laboratoire à propos de l'activité enzymatique, du moment du diagnostic, du mode de repérage et du moment du début du traitement. Les données médicales et les issues cliniques, y compris des données sur le développement de l'enfant (psychomoteur et somatique), ont été obtenus à partir de questionnaires remplis par les médecins traitants de 37 patients sur les 98 sollicités initialement. Les raisons évoquées pour expliquer la faible participation étaient multiples, notamment l'absence de réponse du médecin, le fait que le médecin était incapable de joindre la famille ou que la famille n'avait pas répondu aux questions du médecin. Un questionnaire rempli par les parents portait sur : les étapes du développement, le développement du langage et les performances sur le plan du développement moteur, la présence d'hypotonie, d'ataxie, de perte auditive et visuelle, de problèmes cutanés, de problèmes de sommeil, la performance scolaire et le besoin en ressources spécialisées (physiothérapie, ergothérapie, orthophonie). Deux questionnaires standardisés<sup>19</sup> remplis par les parents ont servi pour évaluer divers problèmes de comportement ou émotionnels et pour mesurer, à l'aide d'une échelle, trois domaines de compétence indicatifs de déficiences intellectuelles et développementales, soit : la communication, les compétences de la vie quotidienne et la socialisation. La durée médiane du suivi a été de 6 ans et 6 mois et il s'est échelonné entre 5 mois et 18 ans. Les résultats de cette étude sont présentés en deux sous-groupes, selon l'activité enzymatique des patients. Cette classification est basée sur les résultats d'une étude antérieure qui démontrait un risque plus élevé de symptômes chez

---

<sup>19</sup> Ces questionnaires incluent le *Child Behavior Checklist* et *Vineland Adaptive Behavior Scales*.

les patients dont l'activité enzymatique résiduelle était inférieure à 1 % [Suormala *et al.*, 1990]. Les auteurs ont donc comparé 5 patients repérés par dépistage néonatal qui avaient moins de 1 % d'activité enzymatique à 10 patients qui avaient moins de 1 % d'activité enzymatique et qui n'avaient pas participé à un dépistage néonatal, d'une part, et 20 patients repérés par dépistage néonatal qui avaient entre 1 et 10 % d'activité enzymatique à 2 patients qui avaient de 1 à 10 % d'activité enzymatique et qui n'avaient pas participé à un dépistage néonatal, d'autre part.

## 5.2. Développement somatique et psychomoteur

Les auteurs ont rapporté que les enfants qui ont reçu un diagnostic du BIOT à la suite d'un dépistage néonatal et qui ont été traités à la biotine à un âge médian de 22 jours présentent un développement somatique et psychomoteur normal et n'ont pas de problèmes oculaires et auditifs. Les enfants atteints d'un BIOT profond qui n'ont pas participé à un dépistage néonatal ont significativement plus de risques de développer un retard de développement psychomoteur (soit le début de la marche après 18 mois ( $p = 0,002$ ) et la capacité à dire plus de 3 mots à 17 mois ( $p = 0,022$ )), une atrophie optique ( $p < 0,001$ ) et des problèmes auditifs ( $p = 0,004$ ), et ce, malgré l'instauration d'un traitement à la biotine (âge médian de 509 jours au début du traitement). Les enfants avec une activité enzymatique entre 1 et 10 %, qu'ils aient participé ou non au dépistage, n'ont pas développé d'atrophie optique ou de perte auditive. Aucune différence significative n'a été observée entre les différents groupes concernant les résultats des questionnaires de la *Child Behavior Checklist* et des *Vineland Adaptive Behavior Scales*, bien que les enfants avec une activité enzymatique inférieure à 1 %, qui n'avaient pas participé au dépistage, aient obtenu des scores plus faibles aux différentes échelles. Les résultats de l'étude sont présentés au tableau 8. Aucune statistique n'a pu être réalisée entre les issues cliniques des sous-groupes de < 1 % et 1 à 10 % d'activité enzymatique compte tenu du faible nombre de sujets. Aucun problème neurologique (ataxie ou convulsions) n'a été rapporté lors du suivi médical des deux groupes de patients.

## 5.3. Besoins en ressources spécialisées

Trois patients repérés cliniquement ont eu recours à des thérapies pour le langage, dont un qui a eu besoin de services d'ergothérapie et deux qui ont eu recours à des services de physiothérapie en raison de retards de développement moteur. Un seul des trois enfants avec un problème de langage et un retard moteur a fréquenté une école pour les enfants à besoins particuliers [Weber *et al.*, 2004]. Aucune ressource n'a été utilisée dans le groupe de patients qui ont participé au dépistage, mais la comparaison statistique n'a pas été effectuée pour ce paramètre à cause du faible nombre de données recensées.

**Tableau 8 Comparaison des patients atteints d'un BIOT profond qui ont participé à un dépistage néonatal avec ceux identifiés à la suite de manifestations cliniques en fonction de l'activité enzymatique résiduelle**

Critère	Activité de biotinidase < 1 %		Activité de biotinidase de 1 à 10 %	
	DN	Sans DN	DN	Sans DN
<i>Nombre de patients</i>	5	10*	20	2
Diagnostic à ≤ 28 j de vie	5	0	19	0
Diagnostic à ≥ 28 j de vie	0	10	1†	2
Médiane de l'instauration de la thérapie (j) (intervalle)	22 (10-51)	509 (67-1 812)	23 (11-158)	102 (84-119)
Atrophie optique persistante (n)	0	4	0	0
Perte auditive (n)	0	4	0	0
Appareil auditif (n)	0	3	0	0
Âge médian de la capacité à s'asseoir (m) (intervalle)	9 (7-12)	7 (6-19)	8 (5-9)	9 (9)
Retard dans la capacité à s'asseoir (> 9 m) (n)	1	3	0	0
Âge médian de la capacité à marcher (m) (intervalle)	12 (12-14)	19 (12-24)	13 (9-18)	14 (13-15)
Retard dans la capacité à marcher (> 18 m) (n)	0	5	0	0
Âge médian à la capacité à parler (m) (intervalle)	14 (12-14)	18 (12-60)	12 (7-20)	14 (12-14)
Retard dans la capacité à dire 3 mots (> 17 m) (n)	0	6	4	0
<b><i>Vineland Adaptive Behavior</i></b>				
Score de communication (intervalle)	100 (80-118)	78 (20-114)	93 (70-118)	100 (92-107)
Score de compétences de la vie quotidienne (intervalle)	114 (90-137)	96 (61-118)	103 (72-121)	108 (98-117)
Score de socialisation (intervalle)	111 (72-143)	89 (48-118)	104 (65-120)	116 (111-121)

Données tirées de Weber et ses collaborateurs [2004].

\* Un des patients a reçu son diagnostic à la suite d'une investigation familiale et il n'était pas symptomatique au moment du diagnostic.

† Il y a eu un retard pour établir le diagnostic de ce patient, même si l'échantillon de sang avait été récolté durant le DN.

Sigle et abréviations : DN : dépistage néonatal; j : jours; m : mois; n : nombre de patients.

## 5.4. Limites de l'étude

Puisque les données proviennent de questionnaires remplis par les parents et par le médecin traitant, les auteurs ont soulevé une limite relative au niveau de précision et aux liens de causalité entre certains symptômes rapportés et la maladie. Cette incertitude pourrait compromettre l'exactitude des données, introduire une subjectivité dans l'évaluation et résulter en une déclaration de symptômes qui ne sont pas liés à la maladie [Weber *et al.*, 2004]. De plus, il existe un biais de confusion lié au spectre de la maladie, puisque plusieurs patients qui ont participé au dépistage étaient asymptomatiques, un biais de sélection, puisque seules les données de 37 patients sur les 98 initialement sollicités ont été analysées, et un biais d'observation, car les données ont fait appel à la mémoire des parents qui savaient d'emblée si leur enfant avait participé au dépistage. Enfin, cette étude comparative implique la participation de groupes peu nombreux et non répartis aléatoirement.

### Points saillants

Selon une étude comparative comportant globalement un risque critique de biais, les enfants atteints d'un BIOT profond qui n'ont pas participé à un dépistage néonatal auraient plus de risque de développer une atrophie optique et des problèmes auditifs irréversibles et manifesteraient possiblement certains signes de retard de développement.

Les patients atteints d'un BIOT profond qui reçoivent un diagnostic à la suite d'un dépistage néonatal et sont rapidement traités à la biotine présenteraient un développement somatique et psychomoteur normal et n'auraient pas de problèmes oculaires et auditifs.

## 6. INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL

Aucune étude comparative n'a été repérée concernant l'innocuité du dépistage néonatal du déficit en biotinidase (BIOT), que ce soit sur le plan des risques physiques ou des risques psychosociaux. Les enjeux éthiques et sociaux associés au dépistage néonatal, ainsi que la perspective des patients et des citoyens sur ces enjeux, ont fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS afin de soutenir l'évaluation de la pertinence du dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme. Considérant l'importance des enjeux éthiques et sociaux communs à l'ensemble des maladies évaluées, ils sont abordés de façon plus détaillée dans le document *Dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme : enjeux éthiques, perspective citoyenne et perspective des patients, parents et proches aidants*, disponible sur le site Web de l'INESSS. Les comités consultatif, d'excellence clinique et de suivi ont soulevé divers éléments qui sont abordés dans la discussion du présent document.

L'évaluation de la performance du test de dépistage du BIOT a permis d'observer certains risques psychosociaux, soit : le risque de résultats faux positifs, de l'identification de porteurs sains, de la détection de formes bénignes (surtraitement et surdiagnostic) et du repérage d'autres membres de la famille atteints, qui étaient auparavant asymptomatiques. Ces scénarios font l'objet de débats éthiques entourant le dépistage néonatal.

### 6.1. Faux positifs

Un résultat faux positif implique que le nouveau-né devra être pris en charge de la même façon qu'un nouveau-né atteint d'une erreur innée du métabolisme, et ce, jusqu'à ce que les résultats des tests diagnostiques confirment qu'il n'est pas atteint. Dans certains cas, le nouveau-né pourrait recevoir un traitement préventif pendant la période qui précède la confirmation du diagnostic. Cette période d'incertitude peut s'échelonner sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois, et elle est synonyme d'anxiété pour la famille. Cette anxiété peut compromettre l'attachement des parents à leur enfant, perdurer au-delà de la période de confirmation diagnostique et se traduire par une utilisation accrue des services de santé [Taylor-Phillips *et al.*, 2014]. Wolf [2012] a évoqué le problème des faux positifs avec le test de dépistage du BIOT ainsi que l'anxiété éprouvée par les familles touchées. Cet auteur estime que les modifications à la méthode initiale de détection et la multiplication des trousseaux commerciaux, sans que des valeurs seuils uniques à chaque laboratoire aient été déterminées, auraient pu contribuer à ce problème.

### 6.2. Cas bénins

La plupart des EIM peuvent se présenter sous plusieurs formes, dont certaines sont légères ou même bénignes. Il est souvent impossible de dire de quelle forme un nouveau-né est atteint au moment de la confirmation du diagnostic. On parle de surdiagnostic lorsqu'un patient reçoit un diagnostic d'EIM à la suite du dépistage

néonatal alors qu'il n'aurait jamais développé de symptômes et que le diagnostic n'aurait par conséquent pas été posé. L'enfant est alors inutilement étiqueté comme malade, il fait l'objet d'un suivi médical et sa famille doit composer avec les incertitudes relatives à son devenir clinique [Taylor-Phillips *et al.*, 2014]. Cela se produit plus particulièrement lorsque les connaissances sur la corrélation génotype/phénotype sont limitées, comme c'est le cas pour le BIOT. Lorsque la nécessité de traiter ces cas légers ou bénins ne fait pas consensus, le surdiagnostic peut entraîner un surtraitement, lequel comporte aussi des risques physiques et psychosociaux [Taylor-Phillips *et al.*, 2014]. Dans le cas d'un BIOT, il n'est pas possible d'estimer avec précision la proportion des cas bénins de la maladie, non identifiables *a priori*, qui demeureraient asymptomatiques leur vie entière. Selon l'estimation réalisée à partir des études de programme retenues, il y aurait, en moyenne, 5 cas de BIOT partiel pour 1 cas de BIOT profond. Selon le UK NSC [2018], la plupart des études suggèrent qu'il y aurait moins de 1 cas de BIOT profond sur 10 nouveau-nés qui ont eu un résultat positif au dépistage, ce qui pourrait entraîner le traitement de nouveau-nés qui n'en ont pas besoin.

### 6.3. Porteurs sains

Le repérage d'un nouveau-né comme étant porteur d'une seule copie d'un variant génétique associé à une erreur innée du métabolisme n'apporte pas d'avantages à court terme pour l'enfant. Elle permet toutefois aux parents, et éventuellement à l'enfant lorsqu'il sera adulte, d'être conscient de leur risque reproductif. Il y a des enjeux éthiques associés à la divulgation d'un tel résultat, qui ne respecte pas l'autonomie de l'enfant et qui n'entraîne aucun avantage concernant sa santé. De plus, cette information est fréquemment mal comprise par les parents, et elle peut leur occasionner de l'anxiété ainsi qu'une perception erronée de la vulnérabilité de leur enfant. Il s'agit donc d'un résultat de dépistage qui a des conséquences psychosociales importantes, alors que ses avantages sont secondaires par rapport à ceux visés par un programme de dépistage [Taylor-Phillips *et al.*, 2014]. Pour le BIOT, les analyses génétiques ne sont généralement pas faites systématiquement, et elles servent parfois à préciser le diagnostic et à déterminer le statut de porteur de parents. Ces analyses ont toutefois mis en évidence le fait qu'une certaine proportion des nouveau-nés qui ont une activité enzymatique correspondant à un BIOT partiel étaient plutôt des porteurs sains.

### 6.4. Autres membres de la famille

Selon la revue de Wolf [2016a], un nouveau-né qui a une sœur ou un frère atteint d'un BIOT devrait être traité à la biotine dès la naissance jusqu'à ce qu'un résultat définitif de l'activité enzymatique ou d'analyse génétique soit obtenu. L'évaluation des sœurs et frères d'un nouveau-né qui a reçu un diagnostic de BIOT devrait être faite afin de clarifier leur statut et d'entreprendre un traitement rapidement au besoin [Wolf, 2016a]. L'évaluation de toutes personnes qui ont un lien de parenté avec une personne atteinte et qui ont des symptômes compatibles avec un diagnostic de BIOT devrait être réalisée par essai enzymatique ou génétique [Wolf, 2016a]. Lorsque, à la suite d'un résultat

anormal au dépistage néonatal, les investigations complémentaires mènent à la suspicion et ensuite à la confirmation d'un diagnostic chez les parents de l'enfant, la famille est confrontée à un résultat inattendu qui peut avoir des répercussions psychosociales et occasionner des incertitudes concernant la prise en charge [Taylor-Phillips *et al.*, 2014]. En effet, la presque totalité des cas décrits jusqu'à présent chez les parents et la fratrie étaient asymptomatiques et, dès lors, des questions comparables à celles concernant les enfants asymptomatiques se posent.

### **Points saillants**

Aucune étude comparative n'a été repérée relativement à l'innocuité du dépistage néonatal du BIOT.

Le dépistage du BIOT s'accompagnerait d'un risque de faux positifs, de détection de cas bénins, d'identification de porteurs sains et d'autres membres de la famille atteints mais qui étaient auparavant asymptomatiques. Ces situations pourraient avoir des conséquences éthiques et psychosociales importantes.

## 7. STATUT DU DÉPISTAGE NÉONATAL

La description de la situation actuelle du dépistage est basée sur la revue de la littérature et sur un survol de certains sites Web. Elle est fournie à titre d'information contextuelle et non comme un intrant à l'évaluation de la pertinence du dépistage.

Dans un recensement des maladies incluses dans les programmes de dépistage néonatal de différentes autorités, Therrell et ses collaborateurs [2015] ont rapporté que le déficit en biotinidase (BIOT) était dépisté dans douze pays européens et dans cinq pays d'Amérique latine<sup>20</sup>. En Amérique du Nord, tous les États américains dépistent le BIOT [Therrell *et al.*, 2015] qui fait partie des cibles primaires recommandées par l'ACMG [NACB, 2009; ACMG, 2006a]. Au Canada, la Canadian Organization for Rare Disorders (CORD) rapportait en 2015 que l'Ontario, le Manitoba, la Saskatchewan, l'Alberta, les Territoires du Nord-Ouest et le Nunavut avaient inclus ce dépistage à leur programme universel de dépistage. Depuis le rapport de la CORD, le Nouveau-Brunswick, la Nouvelle-Écosse et l'Île-du-Prince-Édouard ont ajouté le dépistage du BIOT à leur programme en 2019 [PDNM, 2019]. Globalement, plus de trente pays dépisteraient le BIOT [Strovel *et al.*, 2017].

Au Québec, une étude pilote sur le dépistage du BIOT a été réalisée de 1986 à 1987 [Dunkel *et al.*, 1989], mais le BIOT n'a pas été ajouté aux maladies ciblées par le programme de dépistage néonatal puisque le diagnostic clinique est susceptible d'être posé précocement. Des raisons de coût d'opportunité ont aussi été invoquées [Scriver, 2006].

Le dépistage néonatal a pris plus d'expansion depuis la publication en 2006 de l'avis de l'ACMG. Dans cet avis, l'organisme a inclus le BIOT dans la liste des 54 maladies proposées pour inclusion dans les programmes de dépistage néonatal aux États-Unis [ACMG, 2006a]. La méthodologie employée pour l'élaboration de ces recommandations a été plus tard critiquée lors d'une consultation publique, notamment en raison du manque de preuves, concernant certaines EIM, que les avantages d'un dépistage néonatal surpassaient les risques pour les individus et les familles [Moyer *et al.*, 2008; The President's Council on Bioethics, 2008; Botkin *et al.*, 2006]. Par la suite, des experts de la National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) [Dietzen *et al.*, 2009] ont considéré le BIOT comme un trouble léger et ils ont indiqué le niveau de preuve B-II<sup>21</sup> pour le devenir clinique résultant d'un diagnostic précoce du BIOT par dépistage néonatal.

---

<sup>20</sup> Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Hongrie, Liechtenstein, Norvège, Pays-Bas, Suède, Suisse, Turquie et Argentine, Brésil, Cuba, Mexique et Uruguay.

<sup>21</sup> Force de la recommandation B : la 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 elle conclut que les avantages surpassent les inconvénients. Qualité de la preuve II : la preuve est suffisante pour évaluer les effets sur la santé, mais sa force est limitée par le nombre, la qualité ou la cohérence des études individuelles, la transférabilité à la pratique clinique ou la nature indirecte de cette preuve.

La décision d'implanter ou non un dépistage ne repose pas nécessairement sur une décision prise à la suite d'une revue systématique des données probantes [Taylor-Phillips *et al.*, 2018; ASHG/ACMG, 2000]. Quelques avis ont été repérés depuis 2000, concernant la pertinence du dépistage néonatal du BIOT. Ces avis peuvent inclure des prises de position par les autorités responsables du dépistage néonatal, par des associations professionnelles ou des agences d'évaluation des technologies. L'objectif de la présente section est de faire état des conclusions et des arguments trouvés dans ces avis, et non pas d'apprécier la qualité de la démarche évaluative qui a mené à ces prises de position. Certains avis n'ont pas recommandé le dépistage néonatal du BIOT, notamment en se basant sur le manque de données précises sur l'incidence et le nombre important de résultats faux positifs et de personnes atteintes de la forme bénigne (tableau 9). D'autres ont recommandé le dépistage néonatal du BIOT principalement en s'appuyant sur la possibilité d'un avantage par rapport à la santé lié à l'instauration d'un traitement efficace précoce et parce que cette EIM a obtenu, lors d'analyses multicritères telles que celles réalisées par l'ACMG, un score supérieur au seuil choisi pour recommander le dépistage (tableau 10).

En outre, la Human Genetics Society of Australasia a publié des recommandations concernant le dépistage néonatal de plusieurs maladies, dont le BIOT, sur la base d'opinions d'experts et d'une revue de la littérature. Cette société suggère que le BIOT est dans la catégorie des maladies pour lesquelles il n'y a pas de consensus à propos des avantages du dépistage et qui peuvent ou non faire l'objet d'un dépistage selon les circonstances locales. Cette recommandation prévaut lorsqu'il existe un avantage probable à un diagnostic précoce, aux tests et à la prise en charge appropriés. L'équilibre entre les avantages et les coûts peut notamment dépendre de la technologie disponible et de l'incidence de cette EIM dans la région concernée [HGSA, 2019].

**Tableau 9 Prises de position en défaveur du dépistage néonatal populationnel du BIOT**

Organisme (année)	Pays	Argumentaire en défaveur
UK National Screening Committee 2018 [UK NSC, 2018]*	Royaume-Uni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il n'y a toujours pas de données sur l'incidence / la prévalence disponibles au Royaume-Uni, et les données sur l'incidence disponibles dans d'autres pays sont très variables et difficiles à extrapoler au Royaume-Uni.</li> <li>• La majorité des enfants qui ont reçu un diagnostic de BIOT, partiel ou profond, sont traités à la biotine à des doses variables. Par conséquent, il n'existe pas de données sur l'évolution clinique de la déficience profonde ou partielle non traitée.</li> <li>• On ne sait toujours pas si tous les enfants chez qui on a détecté un BIOT ont besoin d'un traitement.</li> <li>• Les incertitudes demeurent quant au seuil optimal d'activité enzymatique à utiliser dans le dépistage chez les nouveau-nés et quant à la pertinence de répéter le test plus tard pour les cas qui ont une activité enzymatique dans la zone du BIOT partiel, qui pourraient potentiellement développer des symptômes.</li> <li>• Il n'y a pas de preuve provenant d'études cliniques <i>randomisées</i> ou d'études qui auraient comparé une population traitée et une autre non traitée, qui indiqueraient que le dépistage améliore les résultats par rapport à la détection clinique. Les rapports portant sur les symptômes apparus pendant le traitement sont inconstants et l'on ignore si tous sont liés à la maladie, qu'il s'agisse d'un BIOT partiel ou profond.</li> </ul>
UK National Screening Committee 2012 [UK NSC, 2012]†		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le test de dépistage est relativement simple, mais les données sur la performance sont limitées et difficilement comparables, puisque les seuils d'activité enzymatique employés varient entre les pays.</li> <li>• La dernière revue n'a pas permis de trouver des données sur la prévalence du BIOT au Royaume-Uni.</li> <li>• Il existe peu de connaissances sur les enfants repérés par le dépistage néonatal qui vont développer des symptômes et qui auraient besoin d'un traitement.</li> <li>• Il existe une incertitude quant à la gestion des cas de BIOT partiel, quant au besoin de traiter et concernant la dose de biotine à administrer, qui varie selon les centres métaboliques.</li> </ul>

\* Le rapport de 2018 faisait état d'un processus d'examen rapide des nouvelles preuves depuis le dernier rapport de 2012.

† Le rapport du UK NSC de 2012 avait pour but de revoir les raisons qui avaient motivé le UK NSC en 2004 à refuser d'inclure le dépistage du BIOT dans le programme national. Les principaux arguments soulevés en 2004 étaient : la rareté du BIOT, le manque d'information sur le ratio coût-efficacité du dépistage, des préoccupations concernant le test (par exemple le taux de faux positifs) et le manque d'information sur les avantages globaux du dépistage.

**Tableau 10 Prises de position en faveur du dépistage néonatal populationnel du BIOT**

Organisme (année)	Pays	Argument en faveur	Enjeu particulier
Health Council of the Netherlands [HCN, 2015]	Pays-Bas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Beaucoup d'enfants ont reçu un diagnostic, et l'expérience a permis de revoir les seuils pour cesser le diagnostic chez des enfants qui ont une activité enzymatique supérieure à 20 %.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pendant la période de 2007 à 2011, le BIOT a été diagnostiqué beaucoup plus fréquemment que prévu sur la base des données historiques.</li> <li>Le dépistage a repéré un nombre relativement important de cas légers qui avaient une activité enzymatique supérieure à 20 %, mais dont l'état ne nécessitait pas de traitement, selon les pédiatres.</li> <li>Le resserrement des critères de diagnostic en 2012 a permis de réduire considérablement le nombre de patients atteints d'un BIOT par rapport aux années précédentes.</li> </ul>
Health Council of the Netherlands [HCN, 2005]		<ul style="list-style-type: none"> <li>Peut facilement être dépisté et traité.</li> <li>Le traitement peu après la naissance est efficace pour prévenir les séquelles graves.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'information devrait être formulée de manière que les parents puissent donner un consentement véritablement éclairé.</li> </ul>
AVALIA-T [Seoane Mato <i>et al.</i> , 2014]	Espagne	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cette erreur innée du métabolisme répondrait à toutes les exigences d'évaluation de l'organisme.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les preuves de l'efficacité des programmes de dépistage du BIOT sont de faible qualité et basées sur des études de type observationnel, essentiellement des séries de cas.</li> <li>Les possibles surdiagnostic et surtraitement résultant de la détection de formes légères (BIOT partiel) ou de porteurs.</li> </ul>
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux [INESSS, 2013]	Québec, Canada	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dépistage néonatal jugé pertinent à la suite d'une analyse de décision multicritère par la méthode EVIDEM.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le dépistage du BIOT devrait être instauré parallèlement à l'élargissement du dépistage néonatal par MS-MS ou il pourrait être remis à la troisième vague d'implantation du PQDNS, car cette maladie nécessite la mise au point d'une nouvelle analyse.</li> <li>Les conditions organisationnelles doivent être en place, dont des ressources suffisantes.</li> </ul>
American College of Medical Genetics [ACMG, 2006b]	États-Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>À la suite de l'utilisation d'un système de notation qui intègre des avis d'experts et des preuves scientifiques, le score obtenu pour cette EIM était supérieur au seuil choisi pour recommander le dépistage.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le BIOT est occasionnellement diagnostiqué par MS/MS.</li> </ul>

Sigles : BIOT : déficit en biotinidase; EVIDEM : *Evidence and Value : Impact on DEcision Making*; PQDNS : Programme québécois de dépistage néonatal sanguin.

**Point saillant**

Il n'y a pas de consensus international à propos de la pertinence du dépistage néonatal sanguin du déficit en biotinidase.

## 8. ASPECTS ORGANISATIONNEL ET ÉCONOMIQUE

### 8.1. Revue de littérature sur les enjeux organisationnels

Les enjeux organisationnels colligés à partir des données contextuelles et expérientielles obtenues lors des rencontres avec les experts seront abordés principalement dans le chapitre « Discussion ». Un survol de la littérature, limité aux enjeux organisationnels du dépistage néonatal sanguin des maladies métaboliques et des maladies rares, a permis de faire ressortir différents enjeux organisationnels tels que : les délais dans le transport, dans l'analyse des échantillons et dans la transmission des résultats du dépistage, le manque de ressources humaines, les limites des systèmes de gestion de données et des lacunes dans la communication entre les différents intervenants.

#### **Viabilité et gouvernance des programmes de dépistage**

Le rapport d'évaluation du Programme québécois de dépistage sanguin des maladies génétiques chez le nouveau-né de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) recommandait en 2006 la création d'un cadre de référence qui devait en préciser les grands paramètres, indiquer les instances décisionnelles et lui conférer le statut de programme en santé publique. Il était également suggéré que le MSSS établisse un mécanisme pour évaluer la pertinence d'ajouter d'autres maladies au programme de dépistage [INSPQ, 2006]. À cet égard, un cadre de référence a été élaboré en 2013 et mis à jour en 2018 [MSSS, 2018]. Les limites du système d'information du programme étaient également mises en évidence dans le rapport de l'INSPQ, et l'importance de se doter des moyens nécessaires pour être en mesure d'évaluer autant la performance que l'impact du programme était soulignée. Une telle approche nécessite la mise à niveau du système d'information, mais également la détermination des arimages à établir et des données à recueillir autant en amont (nombre de naissances par établissement) qu'en aval (diagnostics, prise en charge par les centres de référence et issues cliniques des patients) des analyses de laboratoire. Kemper et ses collaborateurs [2019] ont souligné que l'amélioration continue de la qualité est une composante essentielle à l'amélioration des soins et du suivi à long terme après un dépistage.

#### **Collecte de données**

La collecte, dans une base de données centralisée, des données relatives au dépistage et au suivi des maladies rares permettrait de s'assurer que tous les enfants qui ont reçu un diagnostic auront accès aux soins et traitements requis selon leur condition. Cela permettrait aussi d'améliorer les connaissances sur ces maladies et d'optimiser les soins et traitements [Sahai *et al.*, 2010]. Dans le domaine des maladies rares en général, dépistées ou non, l'amélioration des connaissances est un enjeu important. Les registres sont des outils efficaces autant pour la recherche que pour l'amélioration de la qualité du traitement clinique, car ils permettent notamment de suivre l'évolution d'une maladie dans une population et l'utilisation des services qui en découlent. Un registre requiert cependant des ressources financières significatives à long terme pour en assurer la qualité et la pérennité [Kemper *et al.*, 2019]. Par ailleurs, Bailey et Zimmerman [2019]

ont discuté du besoin de partenariat concernant les programmes de dépistage néonatal en recherche et développement. Selon ces auteurs, des études portant sur des milliers d'enfants qui participeraient au dépistage ne peuvent être réalisées sans la collaboration de l'organisme qui gère le programme national de dépistage néonatal.

L'importance de disposer de données administratives de qualité est soulevée dans l'étude de Wang et ses collaborateurs [2014] qui ont analysé l'utilisation des services de soins aigus en croisant les données de suivi des enfants qui avaient reçu un diagnostic d'EIM avec les données administratives et les données sur les hospitalisations pendant une période s'étendant jusqu'à trois ans. Cet exercice s'est avéré utile pour évaluer le devenir clinique, reconnaître les populations à risque d'avoir besoin de soins spécialisés et comprendre le profil d'utilisation des soins et services selon l'erreur innée du métabolisme concernée.

### **Trajectoire de soins**

Le rapport des enquêtes EurordisCare2<sup>22</sup> et EurordisCare3 menées auprès de 12 000 répondants dans 20 pays d'Europe sur l'expérience des patients atteints d'une maladie rare, dépistée ou non, et sur leurs attentes relativement au diagnostic et aux soins a été publié en 2009. Ce rapport soulignait que l'errance diagnostique est le premier obstacle pour les patients atteints d'une maladie rare et que ce délai avant d'obtenir le bon diagnostic est perçu comme responsable de conséquences graves [EURORDIS, 2009]. Les lacunes relatives à l'information transmise au moment de l'annonce du diagnostic et au soutien psychologique pendant l'attente du diagnostic ont aussi été soulevées comme des problèmes communs. Ainsi, 87 % des 12 000 participants venant de différents pays européens croient qu'un soutien psychologique devrait être proposé à tous pendant l'attente de la confirmation diagnostique, et plus de 95 % des participants ont exprimé le besoin de recevoir une meilleure information sur la maladie au moment du diagnostic [EURORDIS, 2009].

Dans le même ordre d'idées, une enquête du Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO) menée en 2010<sup>23</sup> auprès de 292 patients atteints d'une maladie rare et de proches aidants révèle que, selon la majorité des participants, l'éducation et l'information des médecins et professionnels de la santé favoriseraient l'obtention d'un diagnostic précoce et une meilleure prise en charge. Selon cette enquête, l'accès au soutien psychologique était difficile pour la majorité des répondants. D'après le RQMO, la formation/information et la prise en charge psychosociale sont deux des six thèmes critiques qui devraient se trouver dans une stratégie québécoise en matière de maladies rares [RQMO, 2019].

---

<sup>22</sup> EURORDIS (European Organisation for Rare Diseases) est une alliance d'associations de patients atteints d'une maladie rare, financée en partie par la Commission européenne. Elle a mené un vaste programme d'enquêtes internationales, dont les sondages EurordisCare2 sur les délais avant le diagnostic pour huit maladies rares et EurordisCare3 sur la perspective des patients concernant les services médicaux et sociaux (besoins, accès, satisfaction, attentes).

<sup>23</sup> Selon les résultats d'un sondage en ligne anonyme et confidentiel publié sur le site Web du Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO) et adressé aux personnes atteintes d'une maladie rare, aux parents d'enfants atteints et aux proches aidants d'individus atteints.

### **Délais avant l'obtention du résultat du dépistage**

Pour qu'un programme de dépistage soit en mesure de prévenir les complications et séquelles des EIM, le résultat du test de dépistage devrait être disponible avant l'apparition des symptômes. L'obtention des résultats en temps opportun est donc un facteur critique dans le cas des maladies qui peuvent se manifester précocement. Actuellement, au Québec, le résultat du dépistage est connu entre 10 et 13 jours de vie.

Par le biais d'entrevues avec des responsables de laboratoire de dépistage de 16 États américains, Simon et ses collaborateurs [2019] ont exploré les processus et procédures qui accélèrent ou retardent l'obtention et la communication des résultats dans le cadre d'un programme de dépistage. Les étapes les plus importantes sont les processus de collecte des échantillons, le transport, la préparation et l'analyse de ces échantillons et enfin la production du rapport des résultats. Selon cette étude, afin de raccourcir les délais, plusieurs États américains se sont récemment tournés vers des transporteurs privés pour acheminer les échantillons vers le laboratoire central. Ils ont également élargi leurs heures d'ouverture et, pour certains, augmenté le nombre hebdomadaire de jours d'ouverture, passant de cinq à six ou sept jours [Simon *et al.*, 2019]. À cet égard, Turner et ses collaborateurs [2019] ont décrit les améliorations récentes apportées au programme de dépistage de la Caroline du Nord, dont l'utilisation d'un service de transporteur privé de nuit qui permet de tester les échantillons le lendemain de leur prélèvement et l'ouverture du laboratoire pendant une période de six jours par semaine et les jours fériés.

### **Communication du résultat du dépistage et coordination de la prise en charge**

Une bonne coordination entre le laboratoire d'analyse et le personnel qui assure la prise en charge dans le cas d'un résultat de dépistage positif est essentielle pour optimiser le début des traitements. Le recours à un système électronique de gestion de l'information à la fine pointe de la technologie, qui relie les unités d'obstétrique des hôpitaux aux laboratoires d'analyse et aux centres de référence, facilite cette coordination selon l'étude de Simon [2019]. Certains programmes utilisent aussi un système d'alertes programmées qui permet d'avertir les centres de référence en cas de résultat présumé positif avant la publication d'un rapport complet [Simon *et al.*, 2019]. Ces stratégies avaient aussi été recommandées par un groupe d'experts à la rencontre annuelle de l'Association of Public Health Laboratories [Tanksley, 2015]. La coordination des soins, et celle de la réponse à tous les besoins en santé, par un centre médical de référence est aussi indispensable au succès du suivi à long terme [Kemper *et al.*, 2019].

### **Impact du dépistage sur l'offre de services**

Selon une enquête réalisée au Royaume-Uni, l'évolution de la science, des traitements et des technologies va constamment entraîner des questions relatives à la pertinence du dépistage de nouvelles maladies. L'ajout de nouvelles maladies aux programmes de dépistage augmente nécessairement le besoin en services spécialisés. L'offre de services doit donc être développée parallèlement à l'expansion du dépistage de façon à permettre l'accès à des services équitables dans l'ensemble des régions couvertes par un programme de dépistage de maladies métaboliques héréditaires [Burton *et al.*, 2006].

L'ajout de nouvelles maladies à des programmes de dépistage augmente aussi les taux de référence et la fréquence des résultats faux positifs. Conséquemment, tous les nouveau-nés qui obtiennent un résultat de dépistage positif, dont les faux positifs, sont référés en urgence vers un centre spécialisé, pour la plupart des maladies, ce qui peut surcharger le système de santé. L'impact des résultats faux positifs lors du dépistage des EIM sur l'utilisation des services de santé au cours des premières années de vie a été étudié par quelques auteurs. Dans une étude réalisée en Pennsylvanie par l'intermédiaire d'un sondage auprès de parents de bébés âgés de 6 à 12 mois, il n'y aurait pas davantage d'utilisation des services de santé en début de vie (0 - 6 mois) par les enfants qui ont eu un résultat faux positif que par ceux qui ont eu un résultat normal suivant le dépistage de 20 maladies [Lipstein *et al.*, 2009]. Une autre étude, basée sur des données administratives, arrive à la conclusion que les enfants qui ont eu un résultat de dépistage faux positif pour une EIM en particulier ont une fréquence d'utilisation des services significativement plus élevée durant leur première année de vie que les enfants qui ont eu un résultat de dépistage négatif [Karaceper *et al.*, 2016]. Il ne semble pas y avoir de consensus entre les différentes études, chacune ayant des spécificités qui peuvent affecter ces évaluations, notamment la ou les maladies en cause, la source des données, les critères d'inclusion/exclusion et le nombre de cas.

## 8.2. Revue de la littérature économique

Lors de l'étude pilote de Dunkel et ses collaborateurs [1989] au Québec, le coût estimé du dépistage du déficit en biotinidase était de 0,27 \$ (dollars de 1987) par nouveau-né, mais aucun détail sur la source de cette estimation n'est mentionné dans l'étude.

Plus récemment, Vallejo-Torres et ses collaborateurs [2015] ont développé un modèle décisionnel d'analyse coût-efficacité qui compare les coûts et les résultats de santé d'une cohorte nationale de 450 000 nouveau-nés avec et sans programme de détection précoce du BIOT. L'analyse coût-efficacité, réalisée selon la perspective du ministère de la Santé espagnol et un horizon temporel à vie, repose sur plusieurs hypothèses concernant la performance du test et la trajectoire des patients, dont la reprise automatique du test en cas de dépistage positif, le traitement avec biotine orale de 5 à 20 mg/jour et un suivi en fonction des complications. Ces hypothèses semblaient en général réalistes selon les données relevées dans la littérature. Ces auteurs ont conclu que le dépistage néonatal du BIOT était susceptible d'être une utilisation judicieuse des ressources en Espagne.

Une analyse de coûts belge datant de 1998 arrivait aussi à la conclusion que le dépistage néonatal du BIOT était dominant, non seulement pour le patient et sa famille, mais aussi pour la collectivité puisqu'elle démontrait un rapport coût-bénéfice favorable pour la société au fait d'organiser le dépistage néonatal plutôt que de devoir prendre en charge des patients dont le diagnostic tardif n'aurait pas été établi suffisamment tôt pour permettre une atténuation des symptômes ou même la guérison [Schoos *et al.*, 1998].

Carroll et Downs [2006] ont développé un modèle coût-utilité pour comparer différentes stratégies d'ajout de maladies, dont le BIOT, dans un programme de dépistage néonatal fonctionnel par MS/MS. Ces auteurs américains sont arrivés à la conclusion que le

dépistage du BIOT était une stratégie dominante. Une hypothèse erronée dans l'étude de Carroll et Downs [2006], soulevée par Vallejo-Torres [2015] sur l'utilisation de MS/MS alors que le BIOT est dépisté par analyse enzymatique, entraîne une sous-estimation du coût incrémental associé à ce test. Selon Grosse et ses collaborateurs [2016], l'étude de Carroll et Downs [2006] comporte d'autres erreurs méthodologiques, et plusieurs hypothèses formulées à l'époque sont devenues désuètes dix ans plus tard.

### **Points saillants**

Quelques études associées aux défis organisationnels liés à l'expansion d'un programme de dépistage ont été recensées. Les délais dans la transmission des résultats du dépistage, des lacunes dans la communication entre les différents intervenants et le manque de ressources humaines sont les enjeux les plus souvent cités.

Deux études économiques datant d'avant 2006 et une étude économique plus récente, de 2015, ont conclu que le dépistage néonatal du déficit en biotinidase est susceptible de constituer une utilisation judicieuse des ressources. Les conclusions de ces études doivent être considérées avec circonspection, car des enjeux de transférabilité sont envisageables et plusieurs biais ont été observés concernant le manque de données épidémiologiques fiables relativement au BIOT.

# DISCUSSION

## Problématique de santé

Le déficit en biotinidase (BIOT) est un trouble du cycle de la biotine, une vitamine hydrosoluble qui agit comme coenzyme de quatre carboxylases importantes impliquées dans la néoglucogénèse, la synthèse des acides gras et le catabolisme de plusieurs acides aminés. La prévalence de la maladie varie considérablement selon les pays et elle est incertaine au Québec. Selon une étude pilote québécoise couvrant une période de 24 mois de janvier 1986 à décembre 1987, elle aurait été de 1 cas sur 10 866 naissances. Depuis le début du dépistage néonatal dans les années 1980, beaucoup plus de cas de BIOT, tant profond que partiel, sont diagnostiqués par rapport au repérage clinique [Gannavarapu *et al.*, 2015]. L'augmentation de la prévalence tend à s'accroître avec l'accroissement du nombre de pays qui dépistent le BIOT, lequel a doublé depuis les années 1990, passant de 14 à plus de 30 aujourd'hui [Strovel *et al.*, 2017]. Au Canada, la majorité des provinces et territoires ont inclus le BIOT dans leur programme de dépistage néonatal, mais il n'y a pas de consensus international à propos de la pertinence du dépistage néonatal sanguin du BIOT.

Le BIOT est classifié en deux catégories selon une description fonctionnelle : le déficit profond et le déficit partiel [Strovel *et al.*, 2017; Wolf, 2016a]. Pour les deux catégories de BIOT, la présentation initiale et la progression de la maladie sont extrêmement variables et ne corréleront pas toujours avec le niveau d'activité enzymatique [Baumgartner et Suormala, 2016]. Cette maladie peut provoquer de graves symptômes neurologiques qui peuvent évoluer vers le coma ou la mort si les patients ne sont pas traités. D'autres anomalies irréversibles comme des déficits cognitifs, une perte auditive et des problèmes de vision peuvent survenir si le traitement n'est pas commencé au cours des premières semaines de vie [Wolf, 2015b]. Les patients atteints d'un BIOT partiel demeurent normalement asymptomatiques, mais des symptômes peuvent parfois survenir en présence de stress métabolique comme le jeûne ou les infections [Baumgartner et Suormala, 2016; Wolf, 2016a]. Les symptômes sont alors similaires à ceux observés dans les cas de déficit profond et ils sont réversibles la plupart du temps avec un traitement à la biotine [Jay *et al.*, 2015; Wolf, 2015b]. Le déficit profond précoce se manifeste généralement entre l'âge de 2 et 5 mois. Dans le contexte actuel de dépistage au Québec, alors que les résultats du dépistage sont disponibles entre le 10<sup>e</sup> et le 13<sup>e</sup> jour de vie du nouveau-né, le moment où les résultats du dépistage sont disponibles n'est pas un enjeu.

## Modalités diagnostiques et thérapeutiques

La confirmation du diagnostic du BIOT est réalisée par un test quantitatif de l'activité enzymatique de la biotinidase plasmatique ou sérique [Strovel *et al.*, 2017; Wolf, 2015b; Cowan *et al.*, 2010]. La biotinidase est une enzyme instable et la température de préservation de l'échantillon sanguin est critique dès la collecte et jusqu'à la préparation de l'échantillon, sans quoi une diminution de l'activité enzymatique peut se produire et conduire à un résultat faux positif. Le prélèvement simultané chez les parents et l'ajout

de contrôles normaux à l'essai permettent d'éviter des diagnostics erronés. En cas de résultats ambigus, soit une différence marquée entre le résultat du test de dépistage et celui du test diagnostique ou un résultat à la limite d'un BIOT profond et d'un BIOT partiel, l'identification de variants pathogènes peut servir à clarifier ou confirmer le diagnostic [Strovel *et al.*, 2017]. Les analyses génétiques sur le gène *BTD* entier sont rarement nécessaires, puisque le résultat n'aura pas de conséquences sur la prise en charge [Baumgartner et Suormala, 2016], mais il y aurait parfois des chevauchements entre les valeurs de l'activité enzymatique chez des cas de BIOT partiel et des porteurs, jetant ainsi un doute sur le diagnostic des cas de BIOT partiel lorsque le diagnostic n'est pas confirmé par une analyse génétique [Gannavarapu *et al.*, 2015].

Le BIOT peut être traité avec une supplémentation en biotine orale, une thérapie simple, peu coûteuse et sans toxicité connue [Wolf, 2015b]. Tous les enfants atteints d'un déficit profond sont traités à vie dès le diagnostic, indépendamment de leur génotype [UK NSC, 2018; Wolf, 2016a; UK NSC, 2012], bien qu'il n'existe pas de lignes directrices concernant le traitement ni de consensus à propos du dosage. Le traitement quotidien à la biotine doit être poursuivi toute la vie durant, car une déplétion en biotine s'installe rapidement chez les patients atteints d'un déficit profond qui cessent de prendre les suppléments [Wolf, 2016a]. Les cas de déficit partiel sont souvent traités avec une dose entre 1 et 10 mg [Wolf, 2016a], mais les opinions divergent à savoir si on doit traiter ce groupe de patients. Certains auteurs ou programmes de dépistage prônent tout de même le traitement universel des cas de BIOT partiel, puisqu'il est impossible de prévoir lesquels pourraient développer des symptômes sans le traitement et qu'il n'existe aucune toxicité connue de la supplémentation en biotine aux doses administrées [Porta *et al.*, 2017; Wiltink *et al.*, 2016; Wolf, 2016a; Gannavarapu *et al.*, 2015; Lara *et al.*, 2015; Ohlsson *et al.*, 2010; Sarafoglou *et al.*, 2009]. D'autres sont plutôt opposés au traitement d'emblée, puisque seule une minorité de patients développeront des symptômes [Lund *et al.*, 2012; Möslinger *et al.*, 2001]. Une étude a rapporté un pourcentage élevé de patients atteints d'un BIOT partiel qui ont subi une perte auditive par rapport à la population générale, mais l'assiduité au traitement qui avait été jugée généralement bonne peut être remise en question pour trois cas sur les six affectés. De plus, le lien de causalité entre le BIOT partiel et la perte d'audition a été réfuté dans deux cas de surdité déjà présente à la naissance.

### **Performance du test de dépistage**

Les normes édictées par le PQDNSU concernant la performance sont respectées en ce qui a trait à la sensibilité et à la spécificité, mais 5 des 12 études pour lesquelles une spécificité a été calculée obtiennent une valeur inférieure au seuil de 99,975 % jugé acceptable par certains experts du comité consultatif. Les valeurs prédictives positives s'échelonnent de 3,9 à 93,9 %. Les différences dans les méthodes appliquées pour le dépistage et le bilan diagnostique ne semblent pas expliquer l'étendue des valeurs observées dans les valeurs prédictives positives des 12 études, dont 3 ont des valeurs supérieures à 70 % et 3 ont des valeurs inférieures à 10 %.

Dans les 12 études retenues, 1 871 cas ont été référés vers une confirmation diagnostique. De ce nombre, 80 % étaient des cas faux positifs malgré le fait que certains auteurs ont fait le test de dépistage deux fois avant d'orienter leurs patients vers

une confirmation diagnostique pour se conformer aux instructions des fabricants de trousses. Selon les lignes directrices de l'ACMG, l'activité de la biotinidase chez le nouveau-né augmente durant les premiers jours et semaines de vie [Strovel *et al.*, 2017]. Le UK NSC [2018] a mentionné qu'environ la moitié des faux positifs seraient dus à la prématurité et qu'une incertitude demeure quant au moment idéal du prélèvement initial et quant au besoin de répéter le test de dépistage. Strovel et ses collaborateurs [2017] ont souligné que la mauvaise manipulation des échantillons, particulièrement sensibles au degré d'humidité et à la chaleur, contribuait également aux faux positifs, ce qui avait été rapporté dans l'étude pilote québécoise de Dunkel et ses collaborateurs [1989]. Les auteurs de l'étude québécoise avaient, en effet, démontré une variation saisonnière de l'activité de la biotinidase dans le sang. Étant donné que l'activité enzymatique peut être tributaire de différents facteurs lors du test de dépistage, mais aussi lors du test de confirmation, certains auteurs recommandent de répéter le test quantitatif de l'activité enzymatique de la biotinidase sur au moins un échantillon sanguin prélevé après la période néonatale et de conserver la plus haute activité mesurée pour la classification du patient [Borsatto *et al.*, 2017]. Les experts du comité consultatif ont mentionné que la performance du test de dépistage et du test de confirmation diagnostique du BIOT présente divers enjeux, dont celui de la stabilité de l'échantillon. Pour cet enjeu, ils n'entrevoient pas de solution facile à mettre en œuvre pour le dépistage populationnel.

Le choix de la valeur seuil est un autre élément qui pourrait possiblement compromettre la performance du test et rendre ardue l'interprétation des résultats. Certains programmes, comme celui des Pays-Bas, ont ajusté leur seuil de détection à la baisse à 20 % d'activité enzymatique après quelques années de dépistage, suivant ainsi les recommandations du Health Council of the Netherlands [HCN, 2015]. À la suite de leur étude de programme en 2016, les auteurs des Pays-Bas ont, de plus, suggéré qu'en sélectionnant un seuil à 15 % d'activité tous les cas de BIOT profond seraient repérés au dépistage et que le nombre de faux positifs et de cas de BIOT partiel diminuerait [Wiltink *et al.*, 2016]. D'autres programmes, comme celui du Danemark, ont ajouté au seuil historique de 30 % un seuil à 20 % qui ne doit pas être dépassé lors de la reprise d'un test [Lund *et al.*, 2012]. Lund et ses collaborateurs [2012] considèrent que seuls sont atteints les patients qui ont une activité enzymatique inférieure à 10 %, soit les cas de BIOT profond, mais ils n'expliquent pas le protocole suivi pour les patients dont l'activité enzymatique se situe entre 10 et 20 %. En Suède, le seuil de détection est passé de 25 % à 20 % en cours d'étude [Ohlsson *et al.*, 2010]. Malgré ces baisses des seuils pour considérer un résultat de dépistage positif, aucun de ces trois programmes ne se distingue particulièrement pour tous les indicateurs de performance et le taux de référence vers une confirmation diagnostique.

L'interprétation de la performance du test est aussi tributaire de certaines incohérences observées entre les résultats des essais enzymatiques et les résultats de séquençage ou d'analyse de variants génétiques. Ces incohérences jettent un doute raisonnable sur la validité des diagnostics de BIOT partiel, dans nombre d'études, lorsque ceux-ci sont basés uniquement sur l'activité enzymatique, et plus particulièrement lorsque le résultat s'approche du seuil de 20 à 30 % de l'activité normale.

Dans l'étude de Wiltink et ses collaborateurs [2016], le résultat d'un patient a été considéré comme faux positif puisqu'il avait obtenu une activité enzymatique initiale de 26 % et de 44 % au test de confirmation, bien qu'il ait eu deux variants génétiques préalablement reconnus comme étant sévères. Six autres patients avec des résultats dits faux positifs avaient également deux variants génétiques, dont au moins un jugé bénin. Dans l'étude de Gannavarapu et ses collaborateurs [2015], un des enfants classifiés comme atteint d'un BIOT profond avait deux variants génétiques normalement associés à un déficit partiel. Ces auteurs ont aussi démontré que l'activité sérique de la biotinidase chez certains porteurs peut chevaucher l'activité mesurée chez des patients atteints d'un BIOT partiel. De plus, l'arrêt du traitement à la biotine pendant une période de 4 à 5 ans chez un patient homozygote pour le variant génétique c.1330G>C (p.D444H), normalement considéré comme bénin, a provoqué l'apparition d'un retard de développement, d'un léger problème auditif, d'une instabilité à la marche, d'une difficulté de langage et de l'eczéma, manifestations observées à l'âge de huit ans [Gannavarapu *et al.*, 2015]. Dans l'étude de Lara et ses collaborateurs [2015], un des cas de BIOT partiel, classé ainsi selon son activité enzymatique, avait le profil génétique d'un porteur avec le variant génétique c.1330G>C (p.D444H) bénin observé sur un seul allèle (hétérozygote). Les auteurs n'excluent pas que cet enfant pourrait avoir un autre variant génétique sévère non identifié, puisque certaines régions de promoteurs et d'introns n'ont pas été complètement séquencées. À l'opposé, dans la plus récente étude de programme du Brésil, tous les patients référés vers une confirmation diagnostique avec une activité enzymatique  $\leq 30$  % au test de confirmation enzymatique ont eu une analyse génétique, et ceux dont le génotype était suggestif d'un état hétérozygote n'étaient pas considérés comme atteints même s'ils étaient suivis en clinique spécialisée [Carvalho *et al.*, 2019]. Dans l'étude de Cowan et ses collaborateurs [2012], un des cas de BIOT profond, d'après son activité enzymatique, avait le profil génétique d'un porteur avec un seul variant génétique jusque-là méconnu, malgré une analyse moléculaire du gène *BTD* réalisée par PCR et séquençage d'ADN par analyse directe et bidirectionnelle pour des variants connus et nouveaux. Certains experts du comité consultatif se sont dits préoccupés par le bien-fondé des seuils d'activité enzymatique classiquement employés pour classer les patients en BIOT profond, partiel ou non atteint. Ces enjeux de classification ont des répercussions sur les décisions thérapeutiques.

En moyenne, le taux de détection des cas de BIOT partiel était cinq fois plus élevé que celui des cas de BIOT profond dans onze études retenues pour évaluer la performance du test. Aussi, selon le UK NSC [2018], la plupart des études suggèrent qu'il y aurait moins de 1 cas de BIOT profond sur 10 nouveau-nés qui auraient eu un résultat positif au dépistage. Considérant le manque de consensus à propos du traitement des cas de BIOT partiel, il existe donc une conjoncture favorable au surdiagnostic et au surtraitement, avec les préoccupations d'ordre éthique que cela soulève.

Les études disponibles suggèrent que le moment du prélèvement sanguin, la manipulation de l'échantillon, le choix du test, le choix de la valeur seuil et la réalisation de tests génétiques complémentaires influeraient potentiellement sur la performance du dépistage du BIOT, mais il semble qu'aucun programme n'arrive à optimiser tous ces facteurs. Selon les experts du comité consultatif, la performance du test actuel de

dépistage du BIOT n'est pas adéquate, et leur espoir d'optimisation de la performance passe par l'élaboration d'une autre méthode de dépistage comme celle par MS/MS qui serait en voie de développement.

### **Efficacité du dépistage néonatal**

Une étude comparative présentant des patients repérés cliniquement et d'autres repérés par dépistage, a été retenue pour l'évaluation de l'efficacité du dépistage néonatal du BIOT [Weber *et al.*, 2004]. Malgré plusieurs limites, cette étude montre certaines différences significatives entre les deux groupes de patients, en faveur du dépistage néonatal, sur le plan du retard moteur et langagier et des risques de développer une atrophie optique et des problèmes auditifs irréversibles. Ces problèmes ont été notés exclusivement chez les patients atteints d'un BIOT profond et avec une activité enzymatique inférieure à 1 %. L'évaluation du risque de biais pour cette étude indique globalement un risque critique, ce qui implique que les données sur l'efficacité doivent être interprétées avec circonspection.

Le rapport du UK NSC de 2012 a revu cette étude et conclu qu'elle suggérait qu'il y avait peu de données publiées sur les effets du traitement à la biotine à long terme [UK NSC, 2012]. Cette conclusion a été reprise en 2018 dans l'argumentaire du UK NSC en défaveur du dépistage du BIOT, qui mentionne qu'il n'y a pas de preuves de l'efficacité provenant d'études qui auraient comparé une population traitée et une population non traitée [UK NSC, 2018].

### **Innocuité du dépistage néonatal**

Aucune étude comparative n'a été repérée concernant l'innocuité du dépistage néonatal du BIOT, que ce soit sur le plan des risques physiques ou des risques psychosociaux. Selon les données disponibles, les principaux risques du dépistage néonatal du BIOT découlent de la fréquence des résultats faux positifs, de l'identification de porteurs sains, de la détection de formes bénignes et du repérage d'autres membres de la famille atteints, qui étaient auparavant asymptomatiques. Ces scénarios font l'objet de débats éthiques entourant le dépistage néonatal.

Les risques découlant des faux positifs, comme un niveau élevé de stress et d'anxiété chez les parents, soulèvent des enjeux éthiques puisqu'ils ne sont pas justifiés par la condition de santé réelle de l'enfant; ils découlent plutôt des limites de la technologie [Taylor-Phillips *et al.*, 2014]. L'information sur le statut de porteur d'un nouveau-né, fréquemment mal comprise par les parents, peut entraîner de l'anxiété et une préoccupation persistante par rapport à la santé de l'enfant, liées à un possible surtraitement. Le repérage d'une majorité de cas bénins par le dépistage néonatal du BIOT en comparaison avec le nombre de cas de BIOT profond pourrait également entraîner des préjudices pour de nombreux enfants et leur famille sous la forme de stress, d'anxiété, d'altération de la relation parents-enfants et de préoccupations relatives à la santé de l'enfant et à son avenir [Taylor-Phillips *et al.*, 2014]. Enfin, l'identification d'autres membres de la famille atteints, auparavant asymptomatiques, confronte la famille à un résultat inattendu qui pourrait avoir des répercussions psychosociales et occasionner des incertitudes concernant la prise en charge [Taylor-Phillips *et al.*, 2014].

Les préoccupations des membres des différents comités consultés rejoignent les enjeux éthiques répertoriés dans la littérature, qui ont été davantage détaillés dans un document séparé, *Dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme : enjeux éthiques, perspective citoyenne et perspective des patients, parents et proches aidants*. Les membres ont notamment insisté sur la nécessité de fournir un soutien psychosocial aux parents dès l'annonce d'un résultat positif au test de dépistage, et aussi aux enfants atteints d'une erreur innée du métabolisme. Cela pourrait aider à la gestion de l'anxiété générée par l'annonce d'un résultat de dépistage positif, favoriser l'attachement parental et aider à l'acceptation et à l'observance aux traitements advenant la confirmation du diagnostic d'EIM.

### **Impact organisationnel de l'élargissement du programme de dépistage**

Un survol de la littérature a permis de faire ressortir différents enjeux organisationnels comme les délais dans la transmission des résultats du dépistage, des lacunes dans la communication entre les intervenants ainsi qu'un manque de ressources humaines pour suivre toutes les étapes liées au dépistage et au suivi à long terme des patients atteints d'une maladie métabolique rare.

Les familles consultées de même que les membres du comité de suivi ont mentionné qu'une amélioration du processus de communication d'un résultat de dépistage positif serait souhaitable. L'annonce d'un résultat positif a été caractérisée comme étant extrêmement anxiogène. À ce moment marquant, un manque d'information de source fiable sur les maladies dépistées et sur les étapes subséquentes a été déploré par plusieurs. Une meilleure diffusion de l'information sur les erreurs innées du métabolisme aux médecins de famille et aux pédiatres de la province a été suggérée par les membres du comité de suivi afin que ces professionnels puissent mieux soutenir leurs patients atteints d'une EIM ou en attente de confirmation diagnostique, et ainsi seconder les professionnels spécialisés dans la prise en charge de leurs patients.

Pour le centre fiduciaire, le dépistage néonatal du BIOT, réalisé par essai enzymatique, nécessiterait l'optimisation de la méthode de dépistage, qui est déjà appliquée sur une centaine de cas suspectés par année, et une mise à niveau sur le plan informatique. Selon les experts consultés, les problèmes observés concernant cet essai enzymatique laissent penser que l'amélioration de la performance du test de dépistage passe par l'application d'une autre méthode de dépistage. Une approche par MS/MS serait en voie de développement selon ces experts, mais elle n'a pas encore été validée dans un programme de dépistage. D'après les données disponibles sur la performance, si environ 82 000 nouveau-nés participaient annuellement au dépistage néonatal au Québec, le dépistage du BIOT générerait entre 3 et 77 résultats positifs chez des nouveau-nés qui seraient alors orientés vers une confirmation diagnostique<sup>24</sup>. Le dépistage néonatal du

---

<sup>24</sup> Le nombre de cas de BIOT qui seraient référés vers une confirmation diagnostique advenant le dépistage néonatal sanguin du BIOT est basé sur les taux de référence minimal et maximal obtenus dans les études de programme et sur le nombre de naissances tiré du *Registre des événements démographiques du Québec* tenu par l'Institut de la statistique du Québec. La donnée provisoire sur le nombre de naissances de 2017 (83 900) a été utilisée puis multipliée par le taux de participation au dépistage néonatal sanguin de 2015 (97,6 %).

BIOT entraînerait des coûts supplémentaires de fonctionnement et possiblement de nouveaux investissements selon la technologie choisie. Le temps d'analyse et de validation des résultats par le médecin biochimiste ou le biochimiste clinique, le temps du technicien de laboratoire et le nombre de parents et de centres de référence que devra joindre l'infirmière pourraient être augmentés selon le nombre de cas référés vers une confirmation diagnostique. Le coût du test génétique concernant le BIOT, qui serait possiblement utilisé à l'occasion, est estimé à environ 1 223 \$<sup>25</sup> par prélèvement analysé.

Pour les centres de référence, l'afflux de nouveaux cas positifs au test de BIOT orientés vers une consultation pour établir un diagnostic pourrait compromettre la capacité du système à dispenser les services minimaux de suivi. L'engorgement potentiel des quatre centres de référence a d'ailleurs été une préoccupation pour diverses parties prenantes consultées.

Les membres des comités ont mentionné que les nouveau-nés repérés par dépistage néonatal sont toujours vus en urgence dans les centres de référence en maladies métaboliques, d'une part en raison de possibles manifestations très précoces de ces maladies, d'autre part pour réduire le délai entre l'appel du centre fiduciaire aux parents et l'offre d'une information et d'une prise en charge plus spécialisées. Ces consultations en urgence ont des répercussions sur les activités usuelles des centres de référence, puisque des consultations moins urgentes doivent alors être déplacées. Elles sont donc faites au détriment des services destinés à d'autres patients, qu'il s'agisse de patients connus dont l'état requiert un suivi périodique ou de nouveaux patients qui n'ont pas encore reçu de diagnostic ni de prise en charge spécialisée. Ces retards pourraient avoir des conséquences cliniques.

Certains membres du comité de suivi ont souligné que l'indicateur de performance qui estime la proportion des sujets référés par le dépistage et qui sont vus dans les centres de référence à l'intérieur de délais préétablis ne « capte » pas le déplacement des ressources au détriment d'autres clientèles. Cet indicateur s'avère donc insuffisant pour estimer la capacité du système à faire face à l'ajout de nouvelles maladies au PQDNSU. Des membres du comité de suivi ont aussi signalé l'effet cumulatif sur la charge de travail de tous les intervenants concernés, qui résulterait d'une augmentation annuelle du nombre de nouveau-nés atteints d'une EIM qui seraient suivis dans ces centres jusqu'à leur 18<sup>e</sup> année ou parfois au-delà.

---

<sup>25</sup> Estimé selon des données du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) : Rapports financiers annuels des établissements 2017-2018. AS-471 - Base de données du système M30. Pages 650-00. Disponible à : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-002116/> et Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale 2019-2020 – Les annexes (Annexe B). Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2018/18-922-02W.pdf> (consulté le 20 septembre 2019).

### **Impact économique du dépistage néonatal du BIOT**

Deux études économiques ont conclu que le dépistage néonatal du BIOT est susceptible de constituer une utilisation judicieuse des ressources. Les conclusions de ces études doivent être considérées avec circonspection, car des enjeux de transférabilité sont envisageables et que plusieurs biais ont été observés en lien avec le manque de données épidémiologiques fiables sur le BIOT. Pour ce qui est du traitement, la biotine se trouve aisément en pharmacie pour un coût annuel variant de 100 \$ à 400 \$.

### **Opinion des experts**

Les experts du comité consultatif se sont montrés en défaveur du dépistage néonatal du BIOT, principalement en raison de la prépondérance, au dépistage, des formes asymptomatiques alors que l'histoire naturelle du BIOT partiel est mal connue, qu'il n'y a pas de consensus sur la prise en charge de ces patients et que la discrimination entre le BIOT profond et le BIOT partiel, et entre le BIOT partiel et les porteurs sains, est problématique. La performance du test de dépistage a aussi été jugée inadéquate. Une minorité de membres ont hésité à se rallier à cette position, mais tous se sont entendus pour dire que la proportion de patients qui pourraient bénéficier du dépistage demeure indéterminée.

## PROCESSUS DÉLIBÉRATIF ET RECOMMANDATION

La problématique de santé, la performance, l'efficacité et l'innocuité du test de dépistage néonatal sanguin du déficit en biotinidase (BIOT) par test enzymatique ont fait l'objet d'échanges avec les experts du comité consultatif et du Comité d'excellence clinique (CEC) en dépistage des maladies chroniques. La perspective des patients, des parents et des proches aidants, des responsables ou membres d'associations de patients atteints d'une maladie rare et des citoyens a été recueillie concernant les bénéfices et les risques potentiels du dépistage néonatal ainsi que les enjeux qui y sont associés. Ces perspectives et enjeux, ainsi que ceux soulevés lors des consultations avec les membres du comité consultatif et du comité de suivi, ont été partagés avec les membres du CEC en dépistage des maladies chroniques et ont été intégrés à leurs délibérations.

### **Position du Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques**

Parmi les enjeux qui ont particulièrement retenu l'attention des membres du CEC, il y a l'importance de maintenir l'accès aux spécialistes qui s'occupent des erreurs innées du métabolisme. Les personnes consultées ont insisté sur le fait que l'introduction d'un test de dépistage au programme ne devrait pas être faite au détriment de l'accès à ces mêmes ressources pour les patients atteints d'autres maladies génétiques.

Au terme des échanges délibératifs, les membres du CEC ont reconnu que le BIOT serait un bon candidat au dépistage compte tenu de la disponibilité d'un traitement simple et peu coûteux qui semble prévenir la survenue de symptômes chez les patients atteints d'un BIOT profond, une maladie potentiellement grave. Ils se sont toutefois prononcés à l'unanimité en défaveur de l'implantation du dépistage néonatal du BIOT dans le contexte actuel, principalement en raison de la performance inadéquate du test de dépistage par voie enzymatique et de l'instabilité du prélèvement. Ils se sont également dits préoccupés par l'incertitude qui entoure la prévalence de la maladie, par la détection de formes bénignes et par le fait que la classification actuelle des types de BIOT sur la base de l'activité enzymatique ne fait pas consensus, particulièrement pour les cas de BIOT partiel.

### **Constats et recommandation de l'INESSS**

Compte tenu des constats suivants qui découlent de l'intégration des données scientifiques, contextuelles et expérientielles :

- il existe une incertitude concernant la prévalence réelle du BIOT au Québec;
- la corrélation génotype-phénotype n'est pas clairement établie;
- ni l'activité enzymatique résiduelle ni le génotype ne permettent avec certitude de repérer les patients atteints d'un BIOT profond ou partiel qui vont éventuellement développer des symptômes et ceux qui vont demeurer asymptomatiques;

- sans traitement, la condition de certains nouveau-nés atteints d'un BIOT profond peut se détériorer et entraîner une acidose métabolique sévère, l'œdème cérébral, le coma et le décès;
- des déficits cognitifs et des dommages irréversibles aux systèmes auditif et visuel peuvent être observés en cas de prise en charge tardive;
- le résultat du test de dépistage serait disponible avant l'apparition des symptômes pour pratiquement tous les patients;
- pour les enfants atteints d'un BIOT partiel, la valeur du traitement est incertaine, puisque la grande majorité des patients présentent une forme particulièrement légère de la maladie;
- la plupart des études suggèrent qu'il y aurait moins de 1 cas de BIOT profond sur 10 nouveau-nés qui auront un résultat positif au dépistage, et le taux de détection des cas de BIOT partiel est en moyenne 5 fois plus élevé que celui des cas de BIOT profond;
- la performance du test enzymatique actuellement disponible est problématique, notamment à cause des enjeux relatifs à la stabilité, autant avec le test de dépistage qu'avec le test de confirmation diagnostique;
- la classification des cas basée sur l'activité enzymatique entraîne parfois le repérage de porteurs;
- il existe peu de preuves de l'efficacité du dépistage, mais le pronostic est très bon pour les patients fidèles au traitement chez qui la biotine, une thérapie orale simple et sans effets secondaires connus, permet de prévenir l'apparition de symptômes lorsque l'instauration du traitement est précoce;
- le dépistage du BIOT s'accompagne d'un risque de faux positifs, de détection de cas bénins, du repérage de porteurs sains et d'autres membres de la famille atteints qui étaient auparavant asymptomatiques;
- les impacts organisationnels et populationnels de l'ajout de maladies au programme québécois de dépistage néonatal soulèvent des préoccupations quant :
  - aux ressources humaines et financières nécessaires pour la mise en œuvre optimale de ce dépistage;
  - aux répercussions potentielles sur l'offre de services actuelle des services spécialisés attribuables à un taux de référence potentiellement élevé avec l'essai enzymatique disponible actuellement.

L'INESSS ne recommande pas l'ajout du dépistage du déficit en biotinidase (BIOT) par test enzymatique à la plateforme sanguine du programme québécois de dépistage néonatal.

Toutefois, la pertinence du dépistage néonatal du BIOT devrait être réévaluée lorsqu'il y aura des avancées relativement à un test de dépistage plus performant et qui permettrait une meilleure classification des patients.

Cependant, cette recommandation ne minimise pas l'importance d'offrir une prise en charge appropriée aux personnes atteintes de cette maladie rare au Québec et de colliger davantage de données de manière prospective. La nécessité de créer un registre provincial sur les maladies rares a été soulevée par l'ensemble des personnes consultées. Ce registre permettrait de documenter ces maladies et d'améliorer leur compréhension et leur traitement. De plus, une meilleure diffusion de l'information sur les différentes EIM devrait être mise à la disposition des patients et des professionnels de la santé.

## RÉFÉRENCES

- Al Hosani H, Salah M, Osman HM, Farag HM, El-Assiouty L, Saade D, Hertecant J. Expanding the comprehensive national neonatal screening programme in the United Arab Emirates from 1995 to 2011. *East Mediterr Health J* 2014;20(1):17-23.
- 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.
- Alfadhel M, Benmeakel M, Hossain MA, Al Mutairi F, Al Othaim A, Alfares AA, et al. Thirteen year retrospective review of the spectrum of inborn errors of metabolism presenting in a tertiary center in Saudi Arabia. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11(1):126.
- American College of Medical Genetics (ACMG). Newborn screening: Toward a uniform screening panel and system. *Genet Med* 2006a;8(Suppl 1):1S-252S.
- American College of Medical Genetics (ACMG). Newborn screening: Toward a uniform screening panel and system. Bethesda, MD : ACMG; 2006b. Disponible à : [https://www.aacc.org/-/media/Files/Science-and-Practice/Practice-Guidelines/Expanded-Newborn-Screening/Expanded\\_NewbornScreening09.pdf](https://www.aacc.org/-/media/Files/Science-and-Practice/Practice-Guidelines/Expanded-Newborn-Screening/Expanded_NewbornScreening09.pdf).
- American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Newborn Screening ACT Sheet. Elevated C5-OH acylcarnitine. Organic acidemias. Bethesda, MD : ACMG; 2012. Disponible à : <http://www.acmg.net/PDFLibrary/C5-OH.pdf>.
- American Society of Human Genetics et American College of Medical Genetics (ASHG/ACMG). Genetic testing in adoption. The American Society of Human Genetics Social Issues Committee and The American College of Medical Genetics Social, Ethical, and Legal Issues Committee. *Am J Hum Genet* 2000;66(3):761-7.
- Bailey DB et Zimmerman SJ. The future of newborn screening: Why and how partnerships will be needed for success. *N C Med J* 2019;80(1):28-31.
- Baumgartner MR et Suormala T. Biotin-responsive disorders. Dans : Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, réd. *Inborn metabolic diseases - Diagnosis and treatment*. Berlin Heidelberg, Allemagne : Springer; 2016 : 375-82.
- Baykal T, Gokcay G, Gokdemir Y, Demir F, Seckin Y, Demirkol M, et al. Asymptomatic adults and older siblings with biotinidase deficiency ascertained by family studies of index cases. *J Inherit Metab Dis* 2005;28(6):903-12.
- Bonita R, Beaglehole T, Kjellström T. *Éléments d'épidémiologie*. 2<sup>e</sup> éd. Genève, Suisse : Éditions de l'OMS; 2010. Disponible à : [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44055/9789242547078\\_fre.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44055/9789242547078_fre.pdf).

- Borsatto T, Sperb-Ludwig F, Lima SE, Carvalho MRS, Fonseca PAS, Camelo JS, et al. Biotinidase deficiency: Genotype-biochemical phenotype association in Brazilian patients. *PLoS One* 2017;12(5):e0177503.
- 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.
- Burton H, Sanderson S, Shortland G, Lee P. Needs assessment and review of services for people with inherited metabolic disease in the United Kingdom. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(5):667-76.
- Canda E, Yazici H, Er E, Kose M, Basol G, Onay H, et al. Single center experience of biotinidase deficiency: 259 patients and six novel mutations. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018;31(8):917-26.
- Cantu-Reyna C, Zepeda LM, Montemayor R, Benavides S, Gonzalez HJ, Vazquez-Cantu M, Cruz-Camin H. Incidence of inborn errors of metabolism by expanded newborn screening in a Mexican hospital. *J Inborn Errors Metab Screen* 2016;4:e150013.
- Carroll AE et Downs SM. Comprehensive cost-utility analysis of newborn screening strategies. *Pediatrics* 2006;117(5 Pt 2):S287-95.
- Carvalho NO, Januario JN, Felix GL, Nolasco DM, Ladeira RV, Del Castillo DM, et al. Frequency of biotinidase gene variants and incidence of biotinidase deficiency in the Newborn Screening Program in Minas Gerais, Brazil. *J Med Screen* 2019 [Epub ahead of print].
- 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.
- Cowan TM, Blitzer MG, Wolf B. Technical standards and guidelines for the diagnosis of biotinidase deficiency. *Genet Med* 2010;12(7):464-70.
- Cowan TM, Kazerouni NN, Dharajiya N, Lorey F, Roberson M, Hodgkinson C, Schrijver I. Increased incidence of profound biotinidase deficiency among Hispanic newborns in California. *Mol Genet Metab* 2012;106(4):485-7.
- David J, Chrastina P, Peskova K, Kozich V, Friedecky D, Adam T, et al. Epidemiology of rare diseases detected by newborn screening in the Czech Republic. *Cent Eur J Public Health* 2019;27(2):153-9.
- De Laet C, Hanquet G, Hendrickx E. Multi criteria decision analysis to select priority diseases for newborn blood screening. *KCE Reports* 267. Bruxelles, Belgique : Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); 2016. Disponible à : [https://kce.fgov.be/sites/default/files/page\\_documents/KCE\\_267\\_Newborn\\_blood\\_screening.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_267_Newborn_blood_screening.pdf).

- Deschamps R, Stankoff B, Vignal C, Benoist JF, Wolf B, Gout O. Are we missing patients with biotinidase deficiency in France? *Rev Neurol (Paris)* 2018;174(5):273-4.
- 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.
- Dunkel G, Scriver CR, Clow CL, Melançon S, Lemieux B, Grenier A, Laberge C. Prospective ascertainment of complete and partial serum biotinidase deficiency in the newborn. *J Inherit Metab Dis* 1989;12(2):131-8.
- European Organisation for Rare Diseases (EURORDIS). The voice of 12,000 patients. Experiences and expectations of rare disease patients on diagnosis and care in Europe. Paris, France : EURORDIS; 2009. Disponible à : <https://www.eurordis.org/fr/publication/voice-12000-patients>.
- Fernandez-Lainez C, Aguilar-Lemus JJ, Vela-Amieva M, Ibarra-Gonzalez I. Tandem mass spectrometry newborn screening for inborn errors of intermediary metabolism: Abnormal profile interpretation. *Curr Med Chem* 2012;19(26):4511-22.
- Feuchtbaum L, Carter J, Dowray S, Currier RJ, Lorey F. Birth prevalence of disorders detectable through newborn screening by race/ethnicity. *Genet Med* 2012;14(11):937-45.
- Gannavarapu S, Prasad C, DiRaimo J, Napier M, Goobie S, Potter M, et al. Biotinidase deficiency: Spectrum of molecular, enzymatic and clinical information from newborn screening Ontario, Canada (2007-2014). *Mol Genet Metab* 2015;116(3):146-51.
- Gopalakrishnan V, Joshi K, Phadke S, Dabadghao P, Agarwal M, Das V, et al. Newborn screening for congenital hypothyroidism, galactosemia and biotinidase deficiency in Uttar Pradesh, India. *Indian Pediatr* 2014;51(9):701-5.
- Grosse SD, Thompson JD, Ding Y, Glass M. The use of economic evaluation to inform newborn screening policy decisions: The Washington State Experience. *Milbank Q* 2016;94(2):366-91.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Feuille de route – Dépistage néonatal des erreurs innées métaboliques par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France. Saint-Denis la Plaine, France : HAS; 2018. Disponible à : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-07/feuille\\_de\\_route\\_evaluation\\_a\\_priori\\_de\\_l\\_extension\\_du\\_depistage\\_neonatal\\_a\\_une\\_ou\\_plusieurs\\_erreurs\\_innees\\_du\\_metabolisme\\_p.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-07/feuille_de_route_evaluation_a_priori_de_l_extension_du_depistage_neonatal_a_une_ou_plusieurs_erreurs_innees_du_metabolisme_p.pdf).
- Haute Autorité de Santé (HAS). Évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France. Note de cadrage. Saint-Denis la Plaine, France : HAS; 2009. Disponible à :

[https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_895954/fr/spectrometrie-de-masse-note-de-cadrage](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_895954/fr/spectrometrie-de-masse-note-de-cadrage).

- Hayek W, Dumin Y, Tal G, Zehavi Y, Sakran W, Spiegel R. Biotinidase deficiency: A treatable neurological inborn error of metabolism. *Isr Med Assoc J* 2019;21(3):219-21.
- 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>.
- Health Council of the Netherlands (HCN). Neonatal screening. La Haye, Pays-Bas : HCN; 2005. Disponible à : <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2005/08/22/neonatal-screening>.
- Heard GS, Secor McVoy JR, Wolf B. A screening method for biotinidase deficiency in newborns. *Clin Chem* 1984;30(1):125-7.
- Hinton CF, Homer CJ, Thompson AA, Williams A, Hassell KL, Feuchtbaum L, et al. A framework for assessing outcomes from newborn screening: On the road to measuring its promise. *Mol Genet Metab* 2016;118(4):221-9.
- Hong X, Kumar AB, Ronald Scott C, Gelb MH. Multiplex tandem mass spectrometry assay for newborn screening of X-linked adrenoleukodystrophy, biotinidase deficiency, and galactosemia with flexibility to assay other enzyme assays and biomarkers. *Mol Genet Metab* 2018;124(2):101-8.
- Hsu RH, Chien YH, Hwu WL, Chang IF, Ho HC, Chou SP, et al. Genotypic and phenotypic correlations of biotinidase deficiency in the Chinese population. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14(1):6.
- Huang TM, Chen LC, Chen LS, Chou SP, Tseng SC, Lee NC. The biochemical and genetic analyses of biotinidase deficiency in the population of Taiwan. *Ann Transl Med* 2017;5(Suppl 2):AB038.
- Human Genetics Society of Australasia (HGSA). Recommendations for screening for specific disorders. Alexandria, Australie : HGSA; 2019. Disponible à : <https://www.hgsa.org.au/documents/item/8694>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Glossaire en ETS [site Web]. Québec, Qc : INESSS; 2018. Disponible à : <https://htaglossary.net/Accueil>.
- 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\\_De\\_pistage\\_neonatal\\_sanguin.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Genetique/INESSS_De_pistage_neonatal_sanguin.pdf).

- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Rapport d'évaluation du programme québécois de dépistage sanguin des maladies génétiques chez le nouveau-né. Rapport rédigé par Nathalie Laflamme, Marie Fortier, Carmen Lindsay et Jean Turgeon. Québec, Qc : INSPQ; 2006. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/484-rapportdepistagesanguin.pdf>.
- 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.
- Jay AM, Conway RL, Feldman GL, Nahhas F, Spencer L, Wolf B. Outcomes of individuals with profound and partial biotinidase deficiency ascertained by newborn screening in Michigan over 25 years. *Genet Med* 2015;17(3):205-9.
- Karaceper MD, Chakraborty P, Coyle D, Wilson K, Kronick JB, Hawken S, et al. The health system impact of false positive newborn screening results for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: A cohort study. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11(12).
- Kemper AR, Boyle CA, Brosco JP, Grosse SD. Ensuring the life-span benefits of newborn screening. *Pediatrics* 2019;144(6):e20190904.
- Küry S, Ramaekers V, Bézieau S, Wolf B. Clinical utility gene card for: Biotinidase deficiency-update 2015. *Eur J Hum Genet* 2016;24(7).
- Kwon C et Farrell PM. The magnitude and challenge of false-positive newborn screening test results. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154(7):714-8.
- Lara MT, Gurgel-Giannetti J, Aguiar MJ, Ladeira RV, Carvalho NO, Del Castillo DM, et al. High incidence of biotinidase deficiency from a pilot newborn screening study in Minas Gerais, Brazil. *JIMD Rep* 2015;24:103-7.
- Larousse Médical – Encyclopédie multimédia [site Web]. Paris, France : Éditions Larousse; 2006. Disponible à : <https://www.larousse.fr/archives/medical>.
- Laszlo A, Schuler EA, Sallay E, Endreffy E, Somogyi C, Varkonyi A, et al. Neonatal screening for biotinidase deficiency in Hungary: Clinical, biochemical and molecular studies. *J Inherit Metab Dis* 2003;26(7):693-8.
- Leon-Del-Rio A. Biotin in metabolism, gene expression, and human disease. *J Inherit Metab Dis* 2019;42(4):647-54.
- 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.
- Lipstein EA, Perrin JM, Waisbren SE, Prosser LA. Impact of false-positive newborn metabolic screening results on early health care utilization. *Genet Med* 2009;11(10):716-21.

- Loukas YL, Soumelas GS, Dotsikas Y, Georgiou V, Molou E, Thodi G, et al. Expanded newborn screening in Greece: 30 months of experience. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 3):S341-8.
- Lund A, Wibrand F, Skogstrand K, Cohen A, Christensen M, Japelt RB, et al. Danish expanded newborn screening is a successful preventive public health programme. *Dan Med J* 2020;67(1): A06190341.
- 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.
- Millington DS. Newborn screening for metabolic diseases. *Am Sci* 2002;90(1):40-7.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Liste des produits nutritionnels thérapeutiques couverts par le Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires. Québec, Qc : MSSS; 2019. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2019/19-923-01W.pdf>.
- 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>.
- Möslinger D, Stöckler-Ipsiroglu S, Scheibenreiter S, Tiefenthaler M, Mühl A, Seidl R, et al. Clinical and neuropsychological outcome in 33 patients with biotinidase deficiency ascertained by nationwide newborn screening and family studies in Austria. *Eur J Pediatr* 2001;160(5):277-82.
- Moyer VA, Calonge N, Teutsch SM, Botkin JR. Expanding newborn screening: Process, policy, and priorities. *Hastings Cent Rep* 2008;38(3):32-9.
- National Academy of Clinical Biochemistry (NACB). Follow-up testing for metabolic diseases identified by expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *Laboratory Medicine Practice Guidelines*. Washington, DC : NACB; 2009. Disponible à : [https://www.aacc.org/-/media/Files/Practice-Guidelines/Expanded-Newborn-Screening/Expanded\\_NewbornScreening09.pdf](https://www.aacc.org/-/media/Files/Practice-Guidelines/Expanded-Newborn-Screening/Expanded_NewbornScreening09.pdf).
- National Center for Biotechnology Information (NCBI). ClinVar. *BTD*. Bethesda, MD : U.S. National Library of Medicine; 2019. Disponible à : [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=BTD\[all\]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=BTD[all]).
- Neto EC, Schulte J, Rubim R, Lewis E, DeMari J, Castilhos C, et al. Newborn screening for biotinidase deficiency in Brazil: Biochemical and molecular characterizations. *Braz J Med Biol Res* 2004;37(3):295-9.

- 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](https://www.newbornscreening.on.ca/sites/default/files/2015_nso_annual_report_final_sep_2016_public_version.pdf).
- Ohlsson A, Guthenberg C, Holme E, von Döbeln U. Profound biotinidase deficiency: A rare disease among native Swedes. *J Inher Metab Dis* 2010;33(Suppl 3):S175-80.
- Online Mendelian Inheritance in Man®(OMIM). 253260 - Biotinidase deficiency [site Web]. Baltimore, MD : Johns Hopkins University; 2019. Disponible à : <https://www.omim.org/entry/253260>.
- Orphanet. Déficit en biotinidase [site Web]. Paris, France : Orphanet; 2011. Disponible à : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=79241](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=79241).
- Ozben T. Expanded newborn screening and confirmatory follow-up testing for inborn errors of metabolism detected by tandem mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med* 2013;51(1):157-76.
- Porta F, Pagliardini V, Celestino I, Pavanello E, Pagliardini S, Guardamagna O, et al. Neonatal screening for biotinidase deficiency: A 30-year single center experience. *Mol Genet Metab Rep* 2017;13:80-2.
- Procter M, Wolf B, Crockett DK, Mao R. The biotinidase gene variants registry: A paradigm public database. *G3 (Bethesda)* 2013;3(4):727-31.
- Programme de dépistage néonatal des Maritimes (PDNM). Autres formulaires et informations pour les parents [site Web]. Halifax, NE : IWK Health Centre; 2019. Disponible à : <http://www.iwk.nshealth.ca/fr/newbornscreening/parents/> (consulté le 19 septembre 2019).
- Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO). Proposition de stratégie pour les maladies rares au Québec. Montréal, Qc : RQMO; 2019. Disponible à : <https://rqmo.org/wp-content/uploads/2019/02/Strat%C3%A9gie-Maladies-Rares-RQMO-f%C3%A9v-2019F.pdf>.
- Sahai I, Eaton RB, Hale JE, Mulcahy EA, Comeau AM. Long-term follow-up to ensure quality care of individuals diagnosed with newborn screening conditions: Early experience in New England. *Genet Med* 2010;12(12 Suppl):S220-7.
- Sarafoglou K, Bentler K, Gaviglio A, Redlinger-Grosse K, Anderson C, McCann M, et al. High incidence of profound biotinidase deficiency detected in newborn screening blood spots in the Somali population in Minnesota. *J Inher Metab Dis* 2009;32 Suppl 1:S169-73.
- Sarafoglou K, Rodgers J, Hietala A, Matern D, Bentler K. Expanded newborn screening for detection of vitamin B12 deficiency. *JAMA* 2011;305(12):1198-200.
- Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter J. Inborn metabolic diseases - Diagnosis and treatment. 6<sup>e</sup> éd. Berlin Heidelberg, Allemagne : Springer; 2016.

- Schoos R, Verloes A, Bourguignon JP, Koulischer L. Les programmes de dépistage systématique en néonatalogie. Aspects pharmaco-économiques. Rev Med Liege 1998;53(5):311-5.
- Scriver CR. Community genetics and dignity in diversity in the Quebec Network of Genetic Medicine. Community Genet 2006;9(3):142-52.
- Seker Yilmaz B, Mungan NO, Kor D, Bulut D, Seydaoglu G, Öktem M, Ceylaner S. Twenty-seven mutations with three novel pathogenic variants causing biotinidase deficiency: A report of 203 patients from the southeastern part of Turkey. J Pediatr Endocrinol Metab 2018;31(3):339-43.
- Seoane Mato D, Queiro Verdes T, Atienza Merino G, Lopez Garcia M. Cribado neonatal del déficit de biotinidasa [Neonatal screening for biotinidase deficiency]. Saint-Jacques-de-Compostelle, Espagne : Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (AVALIA-T); 2014. Disponible à : [http://www.sergas.es/docs/Avalia-t/avalia\\_t201307Cribadodeficitbiotinidasa.pdf](http://www.sergas.es/docs/Avalia-t/avalia_t201307Cribadodeficitbiotinidasa.pdf).
- Simon NJ, Atkins A, Yusuf C, Tarini BA. Systems integration: The next frontier in newborn-screening timeliness. J Public Health Manag Pract 2019 [Epub ahead of print].
- Simpson A, Beaucage C, Bonnier Viger Y. Épidémiologie appliquée, 3<sup>e</sup> édition – Une initiation à la lecture critique en sciences de la santé. Montréal, Qc : Chenelière éducation; 2017.
- Sivri HS, Genç GA, Tokatli A, Dursun A, Coskun T, Aydin HI, et al. Hearing loss in biotinidase deficiency: Genotype-phenotype correlation. J Pediatr 2007;150(4):439-42.
- Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ 2016;355:i4919.
- 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).
- Suormala TM, Baumgartner ER, Wick H, Scheibenreiter S, Schweitzer S. Comparison of patients with complete and partial biotinidase deficiency: Biochemical studies. J Inherit Metab Dis 1990;13(1):76-92.
- Szymanska E, Sredzinska M, Lugowska A, Pajdowska M, Rokicki D, Tylki-Szymanska A. Outcomes of oral biotin treatment in patients with biotinidase deficiency — Twenty years follow-up. Mol Genet Metab Rep 2015;5:33-5.
- Tanksley S. Timeliness of newborn screening: Recommendations from Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children. Silver Spring, MD : Association of Public Health Laboratories (APHL); 2015. Disponible à : <https://www.aphl.org/conferences/proceedings/Documents/2015/Annual-Meeting/26Tanksley.pdf>.

- Tanzer F, Sancaktar M, Buyukkayhan D. Neonatal screening for biotinidase deficiency: Results of a 1-year pilot study in four cities in central Anatolia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009;22(12):1113-6.
- Taylor-Phillips S, Stinton C, Ferrante di Ruffano L, Seedat F, Clarke A, Deeks JJ. Association between use of systematic reviews and national policy recommendations on screening newborn babies for rare diseases: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;361:k1612.
- 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 : [https://legacyscreening.phe.org.uk/policydb\\_download.php?doc=763](https://legacyscreening.phe.org.uk/policydb_download.php?doc=763).
- 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/](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.
- Therrell BL Jr, Lloyd-Puryear MA, Camp KM, Mann MY. Inborn errors of metabolism identified via newborn screening: Ten-year incidence data and costs of nutritional interventions for research agenda planning. *Mol Genet Metab* 2014;113(1-2):14-26.
- Thodi G, Schulpis KH, Molou E, Georgiou V, Loukas YL, Dotsikas Y, et al. High incidence of partial biotinidase deficiency cases in newborns of Greek origin. *Gene* 2013;524(2):361-2.
- Turner LF, Beckloff S, Grush A. Recognizing 50 years of innovative newborn screening in North Carolina. *N C Med J* 2019;80(1):45-8.
- UK National Screening Committee (UK NSC). Newborn screening for biotinidase deficiency. External review against programme appraisal criteria for the UK National Screening Committee. Londres, Angleterre : UK NSC; 2018. Disponible à : [https://legacyscreening.phe.org.uk/policydb\\_download.php?doc=997](https://legacyscreening.phe.org.uk/policydb_download.php?doc=997).
- UK National Screening Committee (UK NSC). Newborn screening for biotinidase deficiency. External review against programme appraisal criteria for the UK National Screening Committee (UK NSC). Londres, Angleterre : UK NSC; 2012. Disponible à : [https://legacyscreening.phe.org.uk/policydb\\_download.php?doc=998](https://legacyscreening.phe.org.uk/policydb_download.php?doc=998).
- Vallejo-Torres L, Castilla I, Couce ML, Perez-Cerda C, Martin-Hernandez E, Pineda M, et al. Cost-effectiveness analysis of a national newborn screening program for biotinidase deficiency. *Pediatrics* 2015;136(2):e424-32.

- Van Iseghem V, Sprengers M, De Zaeytijd J, Sindic CJ, Willekens B, Dermaut B, et al. Biotinidase deficiency: A treatable cause of opticospinal syndrome in young adults. *Mult Scler Relat Disord* 2019;32:64-5.
- 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.
- Wang Y, Sango-Jordan M, Caggana M. Acute care utilization for inherited metabolic diseases among children identified through newborn screening in New York State. *Genet Med* 2014;16(9):665-70.
- Wastell H, Dale G, Bartlett K. A sensitive fluorimetric rate assay for biotinidase using a new derivative of biotin, biotinyl-6-aminoquinoline. *Anal Biochem* 1984;140(1):69-73.
- Weber P, Scholl S, Baumgartner ER. Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: Relevance of newborn screening. *Dev Med Child Neurol* 2004;46(7):481-4.
- 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.
- Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* 2003;348(23):2304-12.
- Wiltink RC, Kruijshaar ME, van Minkelen R, Onkenhout W, Verheijen FW, Kemper EA, et al. Neonatal screening for profound biotinidase deficiency in the Netherlands: Consequences and considerations. *Eur J Hum Genet* 2016;24(10):1424-9.
- Wolf B. Biotinidase deficiency should be considered in individuals thought to have multiple sclerosis and related disorders. *Mult Scler Relat Disord* 2019;28:26-30.
- Wolf B. "Think metabolic" in adults with diagnostic challenges: Biotinidase deficiency as a paradigm disorder. *Neurol Clin Pract* 2017a;7(6):518-22.
- Wolf B. Successful outcomes of older adolescents and adults with profound biotinidase deficiency identified by newborn screening. *Genet Med* 2017b;19(4):396-402.
- Wolf B. Biotinidase deficiency. Dans : Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, réd. *GeneReviews®*. Seattle, WA : University of Washington; 2016a. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1322/>.
- Wolf B. Biotinidase deficiency and our champagne legacy. *Gene* 2016b;589(2):142-50.
- Wolf B. Biotinidase deficiency should be considered in individuals exhibiting myelopathy with or without and vision loss. *Mol Genet Metab* 2015a;116(3):113-8.
- Wolf B. Why screen newborns for profound and partial biotinidase deficiency? *Mol Genet Metab* 2015b;114(3):382-7.

- 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.
- Wolf B. Clinical issues and frequent questions about biotinidase deficiency. *Mol Genet Metab* 2010;100(1):6-13.
- Wolf B. Biotinidase deficiency: New directions and practical concerns. *Curr Treat Options Neurol* 2003;5(4):321-8.
- Wolf B. Worldwide survey of neonatal screening for biotinidase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1991;14(6):923-7.
- Wolf B, Grier RE, Allen RJ, Goodman SI, Kien CL. Biotinidase deficiency: The enzymatic defect in late-onset multiple carboxylase deficiency. *Clin Chim Acta* 1983;131(3):273-81.

# ANNEXE A

## Méthodologie

### Question décisionnelle

Est-ce que le MSSS devrait inclure le dépistage néonatal sanguin du déficit en biotinidase (BIOT) au programme québécois de dépistage néonatal?

### Questions d'évaluation principale

Est-ce que le dépistage néonatal sanguin du BIOT est pertinent?

### Questions d'évaluation spécifiques

1. Quelle est la problématique de santé entourant le BIOT?
2. Est-ce possible de dépister précocement les patients atteints d'un BIOT et d'intervenir plus efficacement que sans dépistage, et de façon sécuritaire?
  - a. Est-ce que le test de dépistage du BIOT est performant?
  - b. Est-ce que le dépistage du BIOT est efficace?
  - c. Est-ce que le dépistage du BIOT entraîne des effets indésirables?
3. Quels sont les enjeux éthiques liés au dépistage du BIOT?
4. Quel est l'impact sur le système de l'ajout du BIOT au programme québécois de dépistage néonatal?

### Modèle conceptuel d'un programme de dépistage néonatal

La figure A 1 présente les activités réalisées dans le cadre du programme de dépistage néonatal québécois à partir d'échantillons sanguins selon le cadre de référence [MSSS, 2018].

**Figure A 1 Schéma du dépistage néonatal des EIM sur échantillon sanguin**

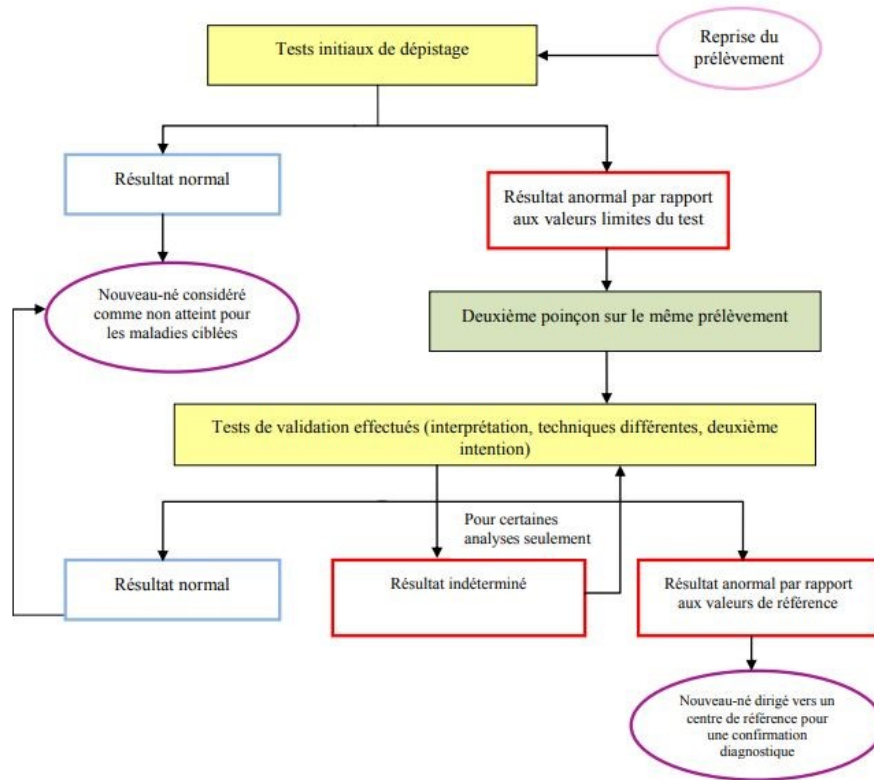


Schéma tiré du Cadre de référence du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire, août 2018 [MSSS, 2018].

### Stratégie de repérage de l'information scientifique

La stratégie de recherche de l'information sur le dépistage néonatal des maladies visées par la requête du MSSS<sup>26</sup> a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique.

Une recherche exhaustive de la littérature scientifique a été effectuée dans les bases de données MEDLINE, Embase et EBM Reviews (2000 à avril 2017; français ou anglais) pour repérer les publications concernant la performance, l'efficacité, l'innocuité du dépistage ainsi que les enjeux organisationnels et économiques liés à une des EIM ciblées. Les bibliographies des publications retenues ont été consultées pour trouver d'autres publications pertinentes. La stratégie de recherche de la littérature scientifique est détaillée à l'[annexe B](#).

Une seconde recherche de littérature a été effectuée pour repérer les enjeux éthiques liés au dépistage néonatal des EIM. La méthodologie et les résultats détaillés sont

<sup>26</sup> La stratégie de recherche a été faite conjointement pour les deux volets de l'évaluation de la pertinence du dépistage néonatal d'EIM demandée par le MSSS, qui incluait d'abord l'évaluation des sept EIM sur lesquelles les avis ont été publiés en septembre 2019, puis des neuf autres EIM sur lesquelles les avis seront publiés en 2020.

présentés dans un document séparé intitulé *Dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme : enjeux éthiques, perspective citoyenne et perspective des patients, parents et proches aidants*. Les éléments principaux ont toutefois été intégrés au chapitre consacré à l'innocuité du dépistage néonatal.

Une dernière mise à jour des stratégies de recherche a été réalisée en septembre 2019 et une veille scientifique systématique concernant les publications pertinentes a été menée jusqu'à la fin du projet pour chaque EIM.

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 examinés. Une liste des sites consultés pour repérer de la littérature grise est présentée à l'[annexe B](#).

## **Critères et processus de sélection des études**

### **Problématique de santé (question 1)**

Pour décrire la problématique de santé, les aspects suivants ont été abordés : l'étiologie, l'épidémiologie, la présentation clinique de la maladie et le moment opportun du dépistage. Les publications priorisées ont été les revues systématiques, les rapports d'ETMIS, un ouvrage de référence sur les maladies métaboliques [Saudubray *et al.*, 2016], les données québécoises et les lignes directrices ou protocoles concernant la prise en charge et le traitement des patients atteints d'un BIOT.

### **Performance, efficacité et innocuité (question 2)**

Une recherche exhaustive de la littérature scientifique et grise a été effectuée pour répondre à la question 2. Dans la mesure où les EIM sont des maladies rares, pour lesquelles les données de la littérature sont conséquemment basées sur un nombre limité de sujets, tous les types de publication ont été recherchés – rapports d'ETMIS, revues systématiques, rapports d'activités et d'évaluation de programmes de dépistage néonatal, études de cohortes et séries de cas. Les guides de pratique, les lignes directrices et les algorithmes servant à harmoniser le dépistage ainsi que la prise en charge et le suivi des patients atteints de l'une des EIM ciblées ont également été recensés. Un rapport d'ETMIS en espagnol (AVALIA-T) avec un bon sommaire en anglais a été utilisé pour ses données sur le BIOT. Le processus de sélection est présenté à l'[annexe C](#). Les critères de sélection des publications sont présentés dans le tableau A 1. La sélection des publications concernant la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal des neuf EIM répertoriées par la recherche de l'information scientifique a été effectuée par un examinateur selon les critères de sélection présentés ci-dessus. Les raisons de l'exclusion des études initialement sélectionnées par la lecture des titres et résumés ont été validées par un second examinateur et ont été présentées à l'[annexe D](#).

**Tableau A 1 Critères de sélection des études pour évaluer la performance du test, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal des neuf EIM ciblées**

Éléments PICOTS	Critères d'inclusion
<b>Population</b>	Nouveau-nés âgés de < 28 jours lors du prélèvement sanguin pour le test de dépistage.
<b>Intervention</b>	Test de dépistage à partir d'un échantillon de sang séché pour l'une des neuf EIM (HCY, IVA, CUD, MSUD, HCS, $\beta$ KT, HMG, BIOT et GALT), ou programme de dépistage néonatal ciblant l'une des neuf EIM considérées.
<b>Comparateur</b>	Démarche diagnostique pour l'EIM considérée, en l'absence d'un programme de dépistage néonatal pour l'EIM à l'étude.
<b>Résultats (Outcomes)</b>	<b>Performance du test</b> : validité (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive), taux de référence et taux de détection. <b>Efficacité du dépistage</b> : morbidité, mortalité, qualité de vie. <b>Effets indésirables</b> : santé psychologique et physique, surdiagnostic et surtraitement (formes légères ou bénignes), dépistage de maladies non ciblées.
<b>Contexte (Setting)</b>	Projets de recherche, projets pilotes ou programmes de dépistage néonatal pour l'une des neuf EIM considérées.

### Enjeux éthiques, organisationnels et économiques (questions 3 et 4)

Pour les enjeux éthiques, organisationnels et économiques, les types de publications retenues ont été les rapports d'ETMIS, les revues systématiques et les études primaires traitant notamment des coûts du dépistage néonatal, de l'impact budgétaire, de l'efficacité du dépistage, de l'impact des faux positifs et de l'utilisation des ressources pour traiter une ou plusieurs des EIM considérées.

### Processus d'extraction et d'analyse des données

L'extraction des données sur la performance, l'efficacité et l'innocuité a d'abord été effectuée à partir des rapports d'ETMIS et des revues systématiques. Pour la plupart des dossiers, l'information contenue dans les rapports d'ETMIS et les revues systématiques était incomplète et insuffisante, de sorte que les données provenant des études primaires d'évaluation de programme et de projets pilotes ou d'autres plans d'étude ont été analysées afin de prendre en considération les meilleures preuves disponibles.

L'extraction des données sur la performance a été faite par un examinateur à l'aide d'un tableau d'extraction préétabli et préalablement testé sur quelques études. Les données ont été validées par un deuxième examinateur.

L'extraction des données sur la problématique de santé, les enjeux éthiques, organisationnels et économiques a été réalisée par une professionnelle scientifique. Ces données ont été décrites de façon narrative ou elles ont été présentées dans des tableaux. Un professionnel scientifique en économie a contribué aux analyses des données des études économiques en collaboration avec l'équipe de travail.

La sensibilité, la spécificité, le taux de détection, le taux de référence et la valeur prédictive positive ont été calculés par les professionnelles de l'INESSS à partir des

données provenant des études primaires qui indiquaient le nombre de participants au dépistage et les résultats de ce dépistage. Ces valeurs calculées sont présentées en italique dans les tableaux de la section sur la performance. Les sujets dont la démarche diagnostique n'a pas été complétée ont été exclus du nombre de participants au dépistage dans ces calculs<sup>27</sup>. À défaut de précisions, le calcul est basé sur l'hypothèse que le processus diagnostique a été complété pour l'ensemble des cas référés. Les intervalles de confiance à 95 % (IC95%) ont été calculés selon la méthode de Wilson. Pour les faux négatifs, la valeur 0 a été employée si les auteurs mentionnaient n'avoir eu connaissance d'aucun cas alors que l'information a été jugée non disponible si les auteurs ne mentionnaient pas de résultats faux négatifs dans l'article. L'équipe de projet a choisi de considérer les résultats anormaux liés à des maladies non ciblées par le dépistage comme des résultats faux positifs. Une telle situation est décrite dans le présent document comme la détection de « maladies secondaires ».

### **Appréciation des limites des publications sélectionnées**

L'évaluation de la qualité des rapports d'ETMIS et des revues systématiques n'a pas été effectuée méthodiquement. En effet, elle ne reflète pas le niveau de qualité des études primaires dont les données sont issues. Les limites et les biais possibles des publications sélectionnées ont toutefois été analysés et ils ont servi à interpréter les données extraites des études retenues. Afin d'apprécier l'efficacité du dépistage, le risque de biais et les types de biais sont rapportés de manière qualitative dans le document pour les études retenues [Simpson *et al.*, 2017; Sterne *et al.*, 2016; Bonita *et al.*, 2010].

### **Collecte et analyse de données médico-administratives**

Dans le but d'explorer la problématique de santé liée aux EIM, des données issues de banques de données clinico-administratives ont été obtenues en application de l'entente tripartite entre le MSSS, la RAMQ et l'INESSS. Les données portaient sur les hospitalisations de courte durée et provenaient du fichier MED-ÉCHO. Elles s'échelonnaient sur 10 ans (soit du 1<sup>er</sup> avril 2008 au 31 mars 2018), et l'identifiant du bénéficiaire (NAM) était protégé par un algorithme de banalisation propre à l'INESSS. Cependant, les codes CIM-10-CA<sup>28</sup> employés dans MED-ÉCHO pour consigner les diagnostics ne permettent pas de différencier le BIOT des autres maladies appartenant au même groupe.

### **Consultation des parties prenantes pour la 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 lors des rencontres avec les membres du comité consultatif. Les experts ont été questionnés sur

---

<sup>27</sup> Sauf pour ce qui est du taux de référence qui tient compte de tous les patients sujets du dépistage.

<sup>28</sup> La CIM-10-CA (Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 10<sup>e</sup> version, Canada) est la version canadienne de la CIM-10, la norme internationale élaborée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), qui permet de rendre compte des données sur la mortalité et la morbidité. L'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS) a adapté la classification pour répondre aux besoins en données canadiennes.

les enjeux techniques, cliniques, éthiques, organisationnels et économiques à considérer et sur les outils cliniques disponibles au Québec pour le dépistage et la prise en charge des enfants atteints de l'EIM ciblée. Des questions additionnelles ont été soumises au responsable du laboratoire de dépistage néonatal sanguin afin de recueillir des données utiles sur l'organisation et le fonctionnement de ce laboratoire.

Une consultation de patients atteints d'une EIM, de parents et de proches aidants a été organisée afin de s'informer à propos des préoccupations et des besoins associés aux maladies métaboliques rares et de débattre des enjeux entourant le dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme. Une entrevue a également été réalisée auprès du Regroupement québécois des maladies orphelines du Québec.

Les citoyens appartenant aux structures d'encadrement de l'INESSS, soit les comités d'excellence clinique, le comité scientifique et le conseil scientifique, ont été invités à participer aux travaux d'un groupe de discussion pour échanger sur leur perspective respective concernant les enjeux entourant le dépistage néonatal et les priorités sociales dans le contexte des maladies rares.

Les données expérientielles et contextuelles obtenues à partir des consultations de patients, parents, proches aidants, membres d'associations et citoyens ont été présentées et discutées au comité consultatif, au CEC sur le dépistage des maladies chroniques ainsi qu'au comité de suivi. Elles font l'objet d'un document distinct, disponible sur le site Web de l'INESSS, intitulé *Dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme : enjeux éthiques, perspective citoyenne et perspective des patients, parents et proches aidants*.

Le comité de suivi est composé de représentants de différents organismes et d'associations concernés par le dépistage néonatal. Il contribue à préciser les enjeux associés à l'implantation des recommandations de l'INESSS.

### **Analyse économique**

Une revue de la littérature a été réalisée afin d'examiner la méthodologie et les résultats des analyses économiques portant sur le BIOT. Ces données sont présentées dans le chapitre 8. Un modèle économique portant sur l'analyse de l'efficacité et une analyse d'impact budgétaire auraient été réalisés si les membres du CEC avaient jugé pertinent d'approfondir davantage les aspects liés à l'implantation et aux enjeux économiques. L'analyse économique n'a pas été réalisée dans cet avis.

### **Validation scientifique**

La validation scientifique et l'assurance qualité de l'avis ont été effectuées par des lecteurs internes, des médecins-conseils, une lectrice externe et des membres de comités consultatifs auprès de l'INESSS.

Le comité consultatif est composé de deux médecins généticiens, d'un médecin biochimiste, d'un biochimiste clinique, d'une conseillère en génétique, d'une nutritionniste et d'une infirmière qui détient une expertise en dépistage néonatal. Ce comité a contribué à la validation des données scientifiques et à la collecte de données contextuelles et

expérientielles. Les membres ont été invités à se prononcer sur la pertinence du dépistage des maladies évaluées.

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

### **Processus de délibération et formulation de la recommandation**

La délibération relative à l'implantation du dépistage néonatal du BIOT s'est déroulée en deux phases. Lors d'une première rencontre, les membres du Comité d'excellence clinique ont pu apprécier l'ensemble de la preuve scientifique disponible dans la littérature en vue de statuer sur la pertinence d'approfondir les enjeux associés à l'implantation, de produire un modèle économique pour l'analyse de l'efficacité et de procéder à une analyse d'impact budgétaire au besoin. Le cas échéant, ces analyses seraient alors présentées dans un deuxième temps. L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été résumé dans une grille multicritère pour guider le processus de délibération en vue de l'élaboration des recommandations par les membres du CEC.

Cette démarche visait à déterminer 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. Chaque EIM a été évaluée individuellement, et les dimensions suivantes ont été discutées : l'ampleur du problème de santé, l'histoire naturelle de la maladie, la nature du besoin non comblé, la capacité de dépister la maladie en temps opportun, l'efficacité du traitement précoce et du dépistage néonatal, la performance du test de dépistage néonatal sanguin ainsi que les enjeux éthiques, organisationnels et économiques liés au dépistage.

Le CEC a eu l'occasion, lors d'une rencontre supplémentaire, de prendre en considération l'ensemble des enjeux éthiques, organisationnels et économiques qui ont émergé lors des revues de la littérature ciblées et des consultations, et de rediscuter des recommandations relatives à la pertinence du dépistage néonatal pour les neuf EIM.

## **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 avis 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 eu à déclarer 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 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.

## ANNEXE B

### Stratégie de repérage de la littérature scientifique et de la littérature grise

#### *PubMed (NLM)*

**Limites** : 2000 – 23 mai 2017; anglais et français

**Dernière mise à jour** : septembre 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 BCCKDHA[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 methyl glutaric[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 uridyltransferase[tiab]) OR ((uridylyl[tiab] OR uridyl[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)**

**Limites**<sup>29</sup> : 2000 - 25 avril, 24 mai et 6 juin 2017; anglais et français; Embase; articles, erratum, rapports, revues, études sommaires

**Dernière mise à jour** : septembre 2019

- #1 \*newborn screening/  
 #2 \*mass screening/  
 #3 newborn/  
 #4 #1 OR (#2 AND #3)  
 #5 inborn error of metabolism/

<sup>29</sup> 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).

- #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 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 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
- #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 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
- #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** : septembre 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 tcblr 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 grise

Limites : 2000 – 2019; 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](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

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

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

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

Health Quality Ontario (HQO)

<http://www.hqontario.ca/Evidence>

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)

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

Toward Optimized Practice (TOP)

[http://www.topalbertadoctors.org/cpgs/cpgupdatessubscribehere/?sid\\_id=-1&gid\\_id=609&lid=1](http://www.topalbertadoctors.org/cpgs/cpgupdatessubscribehere/?sid_id=-1&gid_id=609&lid=1)

#### 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)

<http://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  
[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_6056/fr/recherche-avancee](http://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  
<http://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)  
<http://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>

### Internationale

Guidelines International Network (G-I-N)  
<http://www.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.cismef.org/>

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

Geneva Foundation for Medical Education and Research

[http://www.gfmer.ch/Guidelines/Obstetrics\\_gynecology\\_guidelines.php](http://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*

<http://www.albertahealthservices.ca/info/page9014.aspx>

BC - Health

<http://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)

<http://www.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](http://www.iwk.nshealth.ca/sites/default/files/mnsp/disorder_list_en.pdf)

McMaster Health Forum

<https://www.mcmasterhealthforum.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)

<http://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)

<http://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://www.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=376>

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

<http://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 – Institut de veille sanitaire, santé publique

<http://invs.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/>

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)  
<http://clsi.org/>

International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine  
<http://www.ifcc.org/>

Orphanet  
<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>

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/profile/laboratoires-biologie-m%C3%A9dicale-cusm>

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>

Laboratoire du CHUS  
<https://www.santeestrie.qc.ca/professionnels/ressources-pour-les-professionnels/laboratoires-repertoire-des-analyses/>

#### États-Unis

Mayo Medical Laboratories  
<http://www.mayomedicallaboratories.com/index.html>

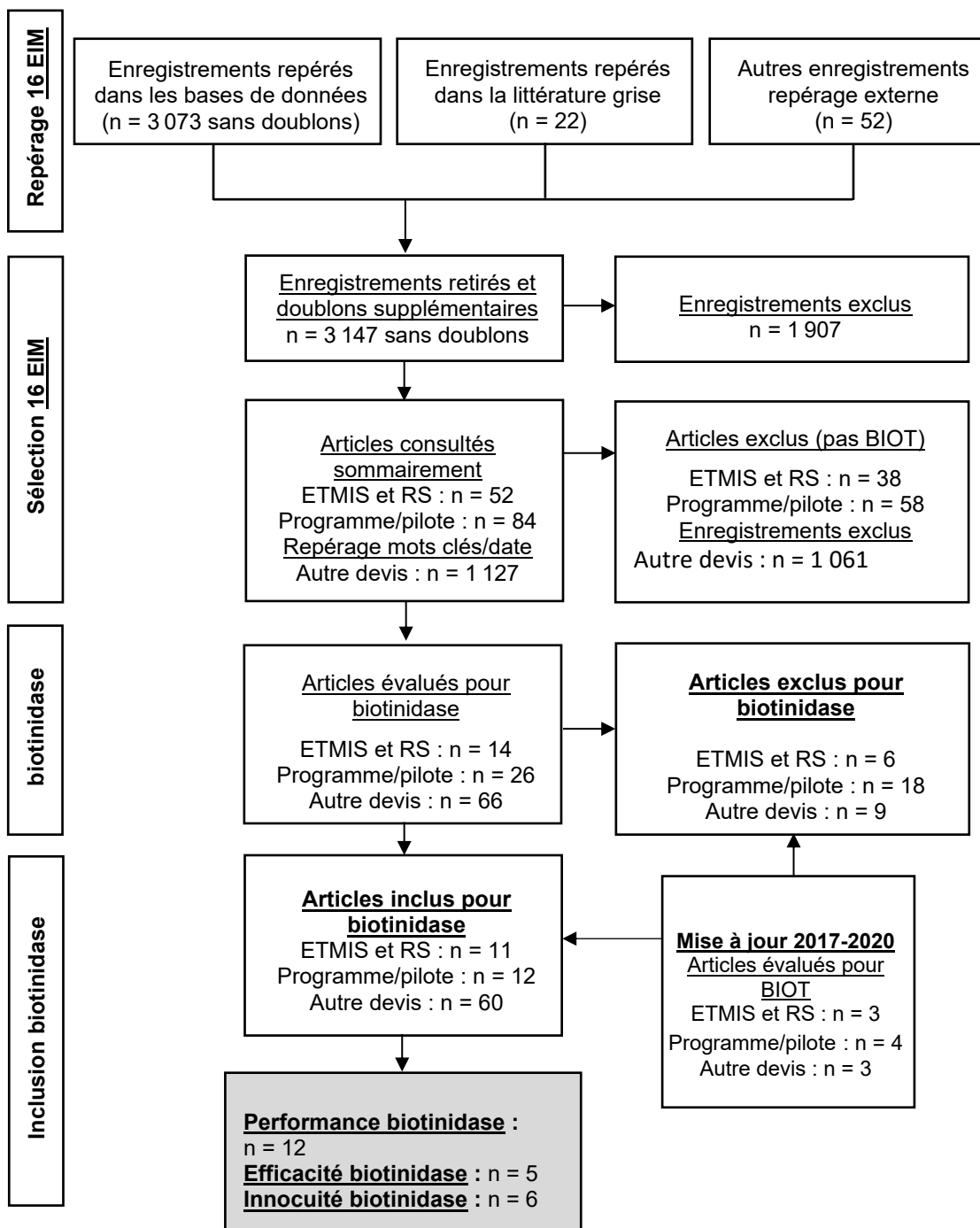
# ANNEXE C

## Processus de sélection de la littérature pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage du BIOT

Figure C 1 Diagramme de flux

Années incluses dans le repérage :

1<sup>er</sup> janvier 2000 au 31 mars 2017, mise à jour septembre 2019



## ANNEXE D

### Raisons de l'exclusion des publications non retenues pour l'évaluation de la performance, de l'efficacité et de l'innocuité du dépistage du BIOT

Tableau D 1 Publications non retenues

Référence	Raison
<b>Rapport d'ETMIS (3)</b>	
HAS, 2018	Feuille de route; aucune recommandation sur le BIOT
De Laet <i>et al.</i> , 2016	Aucune information pertinente sur le DN du BIOT
HAS, 2009	Note de cadrage; aucune recommandation sur le BIOT
<b>Revue systématique (3)</b>	
Van Rijt <i>et al.</i> , 2016	Revue sur les liens entre les morts subites chez le nouveau-né et les EIM; référence introuvable pour le lien sur le BIOT
Ozben, 2013	Aucune donnée d'intérêt pour le BIOT
Fernandez-Lainez <i>et al.</i> , 2012	Revue sur les marqueurs et tests diagnostiques utilisés pour les tests de dépistage néonatal par MS/MS sans données sur la performance pour le BIOT
<b>Évaluation de programme ou projet pilote (18)</b>	
Lund <i>et al.</i> , 2020	Détails insuffisants sur la méthodologie avec une contradiction dans la classification des patients (FP et BIOT partiel) avec le variant génétique connu pour donner une activité résiduelle élevée comparativement à un autre article du même auteur, de 2012, et données incomplètes sur la performance ne permettant pas de faire tous les calculs appropriés
David <i>et al.</i> , 2019	Pas de détails sur le type de BIOT et sur la méthodologie (type de test, critères pour la référence diagnostic et démarche à suivre pour le diagnostic) permettant une comparaison avec les autres programmes
Huang <i>et al.</i> , 2017	Résumé avec données incomplètes sur la performance pour le BIOT ne permettant pas de faire les calculs appropriés
Cantu-Rayna <i>et al.</i> , 2016	Incidence incertaine
Al-Jasmi <i>et al.</i> , 2016	Pas de détails sur le type de BIOT et sur la méthodologie permettant une comparaison avec les autres programmes
Alfadhel <i>et al.</i> , 2016	Incidence seulement
Al Hosani <i>et al.</i> , 2014	Données incomplètes sur la performance pour le BIOT ne permettant pas de faire les calculs appropriés
Gopalakrishnan <i>et al.</i> , 2014	Données incomplètes sur la performance pour le BIOT et données sur échantillon non représentatif de la population (n < 15 000 dans une région de l'Inde).
Thodi <i>et al.</i> , 2013	Données incomplètes sur la performance pour le BIOT ne permettant pas de savoir la période couverte et possibilité de chevauchement avec l'étude de Loukas 2010
Feuchtbaum <i>et al.</i> , 2012	Incidence seulement
Lindner <i>et al.</i> , 2011	Données incomplètes sur la performance pour le BIOT ne permettant pas de faire les calculs appropriés
Wilcken <i>et al.</i> , 2009	Données incomplètes sur la performance pour le BIOT ne permettant pas de faire les calculs appropriés

Référence	Raison
Tanzer <i>et al.</i> , 2009	Données incomplètes sur la performance pour le BIOT ne permettant pas de faire les calculs appropriés
Neto <i>et al.</i> , 2004	Problèmes reconnus avec les échantillons de sérum pour établir le diagnostic.
Comeau <i>et al.</i> , 2004	Incidence seulement
Laszlo <i>et al.</i> , 2003	Données incomplètes sur la performance pour le BIOT ne permettant pas de faire les calculs appropriés
Wilcken <i>et al.</i> , 2003	Incidence seulement
Kwon et Farrell, 2000	Données incomplètes sur la performance pour le BIOT ne permettant pas de faire les calculs appropriés
<b>Autre devis d'étude (9)</b>	
Hayek <i>et al.</i> , 2019	Traite des raisons pour dépister le BIOT sans apporter de nouveaux arguments
Leon-Del-Rio, 2019	Traite du métabolisme de la biotine et des maladies associées sans apporter de nouveauté pour le BIOT
Wolf, 2019	Traite de l'avantage potentiel de considérer le BIOT pour les patients atteints de sclérose multiple. Sans lien avec le dépistage néonatal
Hong <i>et al.</i> , 2018	Nouvelle méthode expérimentale de dépistage en combinant le BIOT à d'autres maladies par multiplex LC-MS-MS. Validation requise.
Wolf, 2017a	Traite de l'avantage potentiel de considérer le BIOT pour les adultes atteints de symptômes neurologiques. Sans lien avec le dépistage néonatal
Küry <i>et al.</i> , 2016	Traite de l'utilité de la caractérisation génétique des cas de BIOT sans apporter d'éléments nouveaux.
Wolf, 2016b	Revue historique qui traite de la découverte du BIOT jusqu'à nos jours en décrivant le travail réalisé par Barry Wolf et ses équipes sans apporter d'éléments nouveaux.
Procter <i>et al.</i> , 2013	Description d'une base de données génétiques qui caractérise les mutations du gène <i>BTD</i> , mais n'apporte pas d'éléments nouveaux.

Sigle : *BTD* : gène codant pour la biotinidase; *FP* : faux positif

*Institut national  
d'excellence en santé  
et en services sociaux*

Québec 

#### Siège social

2535, boulevard Laurier, 5<sup>e</sup> étage  
Québec (Québec) G1V 4M3  
418 643-1339

#### Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12<sup>e</sup> étage, bureau 1200  
Montréal (Québec) H3A 2S9  
514 873-2563  
[inesss.qc.ca](http://inesss.qc.ca)

