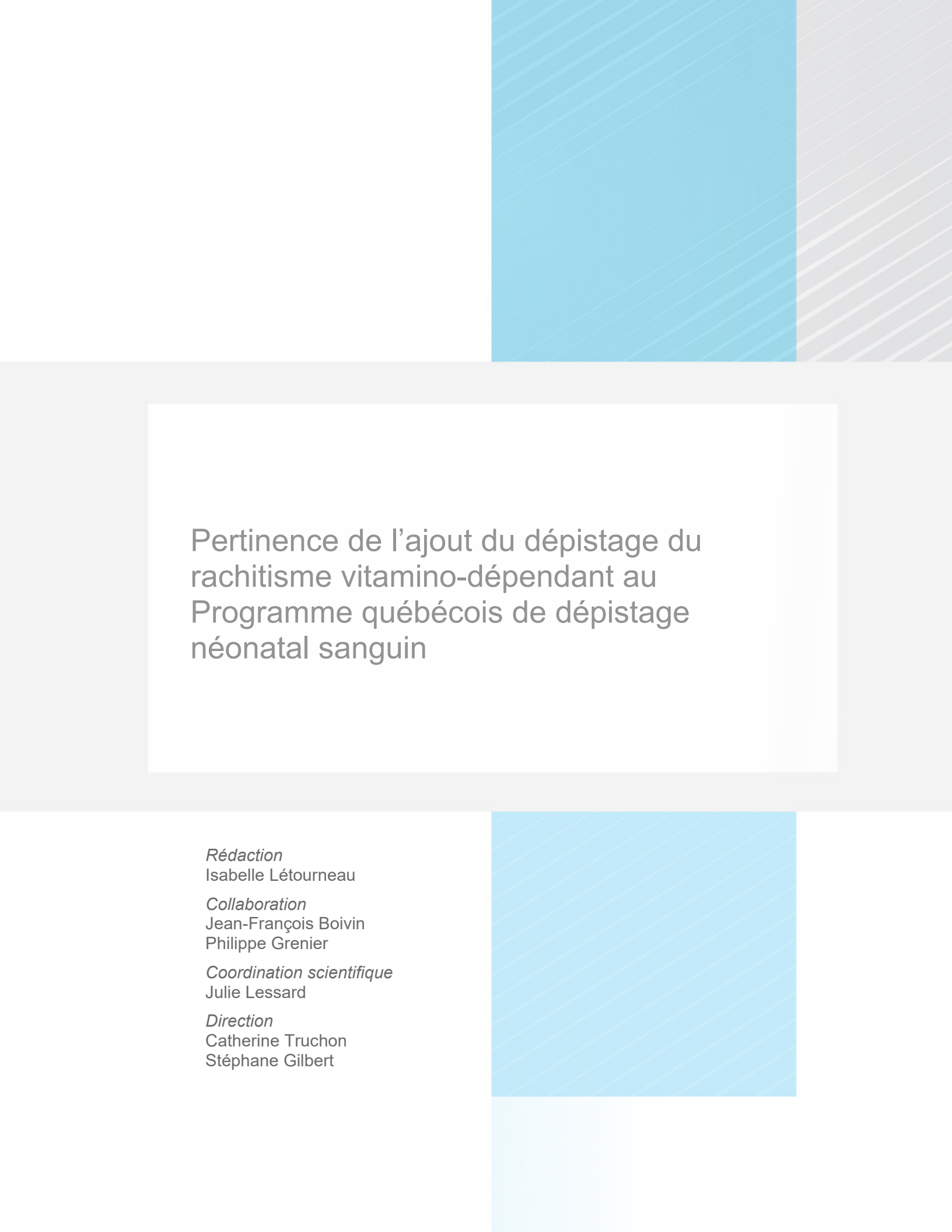


Pertinence de l'ajout du dépistage du
rachitisme vitamino-dépendant au
Programme québécois de dépistage
néonatal sanguin

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



Pertinence de l'ajout du dépistage du rachitisme vitamino-dépendant au Programme québécois de dépistage néonatal sanguin

Rédaction

Isabelle Létourneau

Collaboration

Jean-François Boivin

Philippe Grenier

Coordination scientifique

Julie Lessard

Direction

Catherine Truchon

Stéphane Gilbert

Le présent produit de connaissance a été présenté au Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 27 mars 2025.

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

Membres de l'équipe de projet

Auteure principale

Isabelle Létourneau, Ph. D.

Collaborateurs internes

Jean-François Boivin, M.D., D. Sc.

Philippe Grenier, Ph. D.

Coordonnatrice scientifique

Julie Lessard, Ph. D.

Adjoint à la direction

Stéphane Gilbert, Ph. D.

Directrice

Catherine Truchon, Ph. D., M. Sc. Adm.

Repérage de l'information scientifique

Karine Bélanger, M.S.I.

Soutien documentaire

Bin Chen, techn. docum.

Bureau Méthodes, données et éthique

Andréanne Morin, Ph. D.

Soutien administratif

Sonia Morisset

Équipe de l'édition

Jean Talbot

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique

Josée De Angelis, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2025

ISBN 978-2-555-01863-1 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2025

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie, à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images, figures ou citations peuvent être associées à des droits d'auteur spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Tout autre usage de cette publication, y compris sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à droitdauteur@inesss.qc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Pertinence de l'ajout du dépistage du rachitisme vitamino-dépendant au Programme québécois de dépistage néonatal sanguin. Avis rédigé par Isabelle Létourneau. Québec, Qc : INESSS; 2025. 73 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 :

D^r Mathieu Desmeules, pédiatre, Clinique de pédiatrie du Saguenay, Département de pédiatrie, Service de neurologie pédiatrique, CIUSSS-SLSJ, Hôpitaux de Chicoutimi et de Jonquière et professeur d'enseignement clinique, Université de Sherbrooke

D^r Francis H. Glorieux, médecin, Hôpital Shriners pour enfant du Canada, Montréal

D^r Simon-Pierre Guay, médecin généticien, CIUSSS de l'Estrie – Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS) et professeur adjoint, Faculté de médecine et des sciences de la santé – Université de Sherbrooke

D^r Petros Papagerakis, dentiste, doyen, Faculté de médecine dentaire, Université Laval, Québec

M^{me} Marie-Jacqueline Thomas, conseillère en génétique, Service de biologie moléculaire et génétique médicale, CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean

Lectrices et lecteurs externes

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

D^{re} Marie-Ève Asselin, dentiste pédiatrique, CHU Sainte-Justine

M. Charles Dupras, professeur adjoint, École de santé publique – Département de médecine sociale et préventive, Université de Montréal

D^r Constantin Polychronakos, endocrinologue pédiatre, Centre universitaire de santé McGill

D^{re} Diane Rottembourg, endocrinologue pédiatre, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS), professeure, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage

Présidente

D^{re} Ewa Sidorowicz, médecin interniste et gestionnaire DSP retraitée, Centre universitaire de santé McGill, Hôpital général de Montréal

Vice-présidente

D^{re} Madeleine Durand, médecin spécialiste, Service de médecine interne du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, chercheuse au Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, professeure agrégée de clinique, Faculté de médecine de l'Université de Montréal

Membres

D^{re} Stella Brunet, médecin spécialiste en médecine interne générale, professeure d'enseignement clinique au CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

D^{re} Natalie Cormier, médecin de famille, GMF Harricana Amos, chargée d'enseignement clinique à l'Université de Montréal, GMF-U Les Eskers

D^r Benoit Corriveau, médecin spécialiste en santé publique et médecine préventive, Direction régionale de santé publique de Montréal et CHUM

M. Jean-Simon Fortin, conseiller en éthique, Centre d'éthique du CISSS de Laval

M^{me} Steffany Grondin, conseillère en génétique, Centre universitaire de santé McGill – Hôpital général de Montréal

M. Jason Robert Guertin, professeur agrégé, Département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine, Université Laval

M. Philippe Latouche, membre citoyen

D^r Christian Lavallée, médecin spécialiste en maladies infectieuses et microbiologie médicale, directeur médical, grappe Optilab Montréal – CHUM

M. Nicolas Martelin, économiste, chargé de cours et président, Prostperia

M^{me} Kristen Moulton, professionnelle en évaluation et gestion des technologies de la santé

D^r Robert Robitaille, biochimiste clinique, Grappe Optilab Bas-Saint-Laurent–Gaspésie, Hôpital régional de Rimouski

Autres contributions

L'Institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés :

Éric Potvin et Catherine Gravel, de la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement (DER) de l'INESSS pour les informations sur les tests génétiques et leur validation.

Dr Frank Raunch pour les clarifications sur la publication d'Edouard et ses collaborateurs [2011].

Messieurs Simon Gravel, Alejandro Mejia Garcia et Jean-Baptiste Rivière, de CARTaGENE, pour avoir fourni des données complémentaires sur la prévalence des variants dans le gène *CYP27B1* dans la population québécoise.

Déclaration d'intérêts

Le Dr Mathieu Desmeules a participé au projet de recherche sur le dépistage néonatal du rachitisme vitamino-dépendant au Saguenay–Lac-Saint-Jean à titre de cochercheur principal. Il est aussi membre du conseil d'administration de la Corporation de recherche et d'action sur les maladies héréditaires (CORAMH).

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Les conclusions et les recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	VI
SIGLES ET ACRONYMES	XI
GLOSSAIRE	XII
INTRODUCTION ET MANDAT	1
1 MÉTHODOLOGIE.....	2
1.1 Question décisionnelle	2
1.2 Questions d'évaluation	2
1.3 Démarche d'évaluation.....	4
1.3.1 Revue de la littérature et synthèse.....	4
1.3.2 Collecte de l'information contextuelle et de savoirs expérientiels.....	4
1.4 Délibération et formulation de la recommandation.....	5
2 RACHITISME ET VITAMINE D.....	6
2.1 Rachitisme.....	6
2.2 Métabolisme de la vitamine D	7
2.3 Programme de dépistage néonatal québécois.....	8
3 RACHITISME VITAMINO-DÉPENDANT	10
3.1 Dimension clinique	11
3.1.1 Présentation clinique	11
3.1.2 Modalités diagnostiques	13
3.1.3 Modalités thérapeutiques	15
4 RACHITISME VITAMINO-DÉPENDANT DE TYPE 1	19
4.1 VDDR1A	19
4.1.1 Étiologie.....	19
4.1.2 Épidémiologie	19
4.1.3 Génétique de la maladie	19
4.1.4 Présentation clinique	19
4.1.5 Modalités diagnostiques et thérapeutiques.....	20
4.1.6 Problématique de santé au Québec.....	23
4.2 VDDR1B	27
4.2.1 Étiologie.....	27
4.2.2 Épidémiologie	28
4.2.3 Génétique de la maladie	28
4.2.4 Présentation clinique	28
4.2.6 Modalités diagnostiques et thérapeutiques.....	29
4.2.7 Problématique de santé au Québec.....	29

5	RACHITISME VITAMINO-DÉPENDANT DE TYPE 2	32
5.1	VDDR2A	32
5.1.1	Étiologie	32
5.1.2	Épidémiologie	32
5.1.3	Génétique de la maladie	32
5.1.4	Présentation clinique	32
5.1.5	Modalités diagnostiques et thérapeutiques	33
5.1.6	Problématique de santé au Québec	34
5.2	VDDR2B	34
5.2.1	Étiologie	34
5.2.2	Épidémiologie	34
5.2.3	Génétique de la maladie	35
5.2.4	Présentation clinique	35
5.2.5	Modalités diagnostiques et thérapeutiques	35
5.2.6	Dépistage néonatal	35
5.2.7	Problématique de santé au Québec	35
6	RACHITISME VITAMINO-DÉPENDANT DE TYPE 3	37
6.1	VDDR3	37
6.1.1	Étiologie	37
6.1.2	Épidémiologie	37
6.1.3	Génétique de la maladie	37
6.1.4	Présentation clinique	37
6.1.5	Modalités diagnostiques et thérapeutiques	38
6.1.6	Dépistage néonatal	38
6.1.7	Problématique de santé au Québec	38
7	ENJEUX DU DÉPISTAGE NÉONATAL DU RACHITISME VITAMINO-DÉPENDANT	39
7.1	Santé buccodentaire et impact psychosocial	39
7.2	Errance diagnostique	40
7.3	Identification du statut de porteur	40
7.4	Aspects éthiques	41
7.4.1	Équité et sous-population	41
7.4.2	Enjeux liés aux tests génétiques	43
7.5	Acceptabilité du dépistage néonatal	44
7.5.1	Acceptabilité du test de dépistage néonatal du rachitisme vitamino-dépendant de type 1A	45
7.6	Dépistage néonatal élargi	46
8	ENJEUX ORGANISATIONNELS ET BESOINS NON COMBLÉS	50
8.1	Soins buccodentaires	50
8.2	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin	51

8.3 Conseil génétique.....	51
9 DIMENSION ÉCONOMIQUE.....	53
CONSTATS FINAUX.....	54
PROCESSUS DÉLIBÉRATIF ET RECOMMANDATION.....	57
RÉFÉRENCES.....	60
ANNEXE A.....	65
Stratégie de repérage de l'information scientifique.....	65
ANNEXE B.....	68
Stratégie de repérage de l'information scientifique et liste des autres sources consultées.....	68
ANNEXE C.....	72
Sélection des études.....	72
ANNEXE D.....	73
Appréciation de la qualité méthodologique des études retenues.....	73

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Sommaire des questions d'évaluation selon la dimension à aborder.....	2
Tableau 2	Variation des différentes concentrations sériques et urinaires des marqueurs.....	14
Tableau 3	Durée pour la normalisation des différents marqueurs du rachitisme vitamino-dépendant à la suite d'une prise en charge thérapeutique.....	15
Tableau 4	Résultats de l'étude clinique du dépistage néonatal du variant génétique c.262delG (<i>CYP27B1</i>).....	22
Tableau 5	Variants génétiques dans le gène <i>CYP27B1</i> repéré chez des patients québécois.....	25
Tableau 6	Variants génétiques dans le gène <i>CYP27B1</i> repérés chez individus porteurs québécois.....	27
Tableau 7	Fréquence de porteur du variant c.296T>C, p.Leu99Pro) dans le gène <i>CYP2R1</i>	30
Tableau 8	Inclusion du rachitisme vitamino-dépendant dans les projets de dépistage néonatal élargi par séquençage du génome.....	47
Tableau A-1	Critères de sélection des publications pour les questions d'évaluation sur la problématique de santé du rachitisme vitamino-dépendant.....	66
Tableau A-2	Description des grilles pour l'évaluation de la qualité des publications.....	66
Tableau B-2	Autres sources consultées.....	71
Tableau D-1	Appréciation de la qualité méthodologique des études retenues.....	73

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Classification des types de rachitisme.....	6
Figure 2	Synthèse et dégradation de la vitamine D.....	8
Figure 3	Type de rachitisme vitamino-dépendant (VDDR) et les gènes concernés.....	10
Figure C-1	Diagramme de flux de type PRISMA.....	72

RÉSUMÉ

Introduction

Le rachitisme vitamino-dépendant (VDDR) est une classe de rachitisme héréditaire. Il est causé par des variants génétiques dans des gènes encodant des protéines responsables de la synthèse de la forme active de la vitamine D (type 1), du récepteur de la vitamine D (type 2) ou du métabolisme de la vitamine D (type 3). Les patients atteints de rachitisme vitamino-dépendant présentent des problèmes osseux, des troubles neurologiques et cardiaques, des problèmes dentaires, des retards de croissance et des retards de développement. Les symptômes se présentent habituellement au cours des premiers mois de vie, mais la maladie ne peut pas être détectée à la naissance par des tests biochimiques ou radiologiques.

Le traitement du rachitisme vitamino-dépendant repose sur l'administration des métabolites manquants (VDDR1A ou VDDR1B) ou de fortes doses de vitamine D active (VDDR2A, VDDR2B et VDDR3). Dans le cas du type 1, les symptômes disparaîtront complètement après le début du traitement si celui-ci commence avant la puberté, à l'exception des troubles dentaires qui, en majorité, sont permanents une fois installés. Les troubles dentaires consistent notamment en une hypoplasie de l'émail (dents jaunes, caries, sensibilité), un trouble de l'éruption dentaire et des racines courtes. La dentine et l'os alvéolaire peuvent aussi être touchés. Ces troubles dentaires nécessiteront des soins spécialisés qui évolueront avec le développement de la dentition des patients. Pour ce qui est des autres symptômes, la rapidité avec laquelle ils disparaîtront dépendra du symptôme, de sa sévérité et du délai entre son apparition et le début du traitement.

Dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean, une surprévalence de VDDR1A serait liée à un effet fondateur du variant c.262delG dans le gène *CYP27B1*. D'autres variants ont aussi été observés dans la population québécoise, mais avec des fréquences beaucoup plus faibles. Les autres types de rachitisme seraient très rares, ou inexistant dans la province de Québec.

Le ministère de la Santé et des Services sociaux a confié à l'INESSS le mandat d'évaluer la possibilité d'inclure à l'échelle nationale le dépistage du rachitisme vitamino-dépendant dans le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin (PQDNS).

Méthodologie

Une revue rapide a été menée pour documenter la dimension clinique comprenant la performance du test ainsi que l'efficacité et l'innocuité du test de dépistage néonatal. Une revue narrative de la littérature scientifique a été menée pour étudier les dimensions populationnelle, organisationnelle, socioculturelle et économique. La littérature scientifique et la littérature grise ont été repérées dans plusieurs bases de données et sans limitation quant aux devis d'étude. Des données contextuelles et expérientielles ont été recueillies auprès d'un comité consultatif constitué de professionnels qui exercent dans le domaine.

Constats

L'intégration de l'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a permis de formuler les constats suivants.

Problématique de santé associée au rachitisme vitamino-dépendant

- Le rachitisme vitamino-dépendant est une maladie héréditaire causée par des variants génétiques dans des gènes encodant des protéines responsables de la synthèse de la forme active de la vitamine D (VDDR1A, VDDR1B), du récepteur de la vitamine D (VDDR2A, VDDR2B) ou du métabolisme de la vitamine D (VDDR3).
- Les patients atteints de rachitisme vitamino-dépendant présentent des problèmes osseux, des troubles neurologiques et cardiaques, des problèmes dentaires, des retards de croissance et des retards de développement.
- Le diagnostic du rachitisme vitamino-dépendant est basé sur des examens physiques et radiologiques, des tests biochimiques sanguins et urinaires ainsi qu'une confirmation moléculaire.
- Le traitement du rachitisme vitamino-dépendant vise principalement à remplacer le métabolite non synthétisé (VDDR1A, VDDR1B), à augmenter la concentration de la forme active de la vitamine afin de maintenir une activité sur son récepteur (VDDR2A, VDDR2B) ou à compenser le métabolisme de celui-ci (VDDR3). Une supplémentation en calcium est habituellement nécessaire afin de normaliser l'hormone parathyroïdienne et assurer une bonne minéralisation des os, et ainsi éviter les complications liées à l'hypocalcémie.

VDDR1A

- Le rachitisme vitamino-dépendant de type 1A (VDDR1A) est causé par des variants génétiques dans le gène *CYP27B1*. Plus de 80 variants génétiques ont été reconnus comme étant responsables de la maladie qui est transmise de manière autosomique récessive.
- Le CYP27B1 est responsable de la conversion du 25(OH)D en la forme active 1,25(OH)₂D.
- Les symptômes apparaissent habituellement entre l'âge de 2 à 24 mois.
- Si le traitement commence avant la puberté, la plupart des symptômes se résorberont, à l'exception de la majorité des problèmes dentaires qui, eux, sont dépendants du moment de l'amorce du traitement en relation avec le moment du développement des dents. Les atteintes dentaires sont irréversibles.

Une prévalence élevée du VDDR1A est associée à un effet fondateur au Saguenay–Lac-Saint-Jean

- Dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean, une surprévalence du VDDR1A serait liée à un effet fondateur du variant c.262delG dans le gène *CYP27B1*. Cet effet fondateur serait aussi présent dans les régions de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord.
- Parmi les individus originaires du Saguenay–Lac-Saint-Jean, environ 1 individu sur 27 est porteur. Dans cette population, la prévalence à la naissance est estimée entre 1 :2000 et 1 :3000, ce qui correspond à une naissance par année à une naissance tous les deux ans.
- Des patients québécois peuvent présenter divers variants génétiques pour le gène *CYP27B1* (VDDR1A).

Les patients atteints de VDDR1A ont des besoins de santé non comblés

- Le VDDR1A n'est pas détectable à la naissance par des tests biochimiques ou radiologiques.
- Certains patients peuvent connaître une période d'errance diagnostique avant d'être pris en charge.
- Les troubles dentaires peuvent avoir des impacts psychosociaux importants chez les patients.
- L'accessibilité des soins dentaires spécialisés est très limitée pour les patients en région. De plus, les soins dentaires ne sont pas couverts par le régime d'assurance maladie ou par le programme de soins buccodentaires liés aux maladies rares. Les patients qui présentent des anomalies dentaires, même en traitement de 1,25(OH)₂D, auront besoin de ces soins tout au long de leur vie.

Dépistage néonatal du rachitisme vitamino-dépendant

- Aucun programme de dépistage néonatal dans d'autres provinces canadiennes ou à l'international n'inclut le rachitisme vitamino-dépendant. Quelques projets pilotes de dépistage par séquençage du génome comprenant le VDDR1A, le VDDR1B ou le VDDR2 ont été repérés.
- Un test de dépistage néonatal, effectué sur des cellules buccales, a été développé dans le cadre d'une étude clinique au Saguenay–Lac-Saint-Jean spécifiquement pour le variant c.262delG dans le gène *CYP27B1*, avec une très bonne performance chez les nouveau-nés.
- Le dépistage néonatal du VDDR1A semble bien accepté par les parents qui ont participé à l'étude clinique du dépistage néonatal du variant c.262delG.

- L'efficacité du dépistage néonatal n'a pas encore été démontrée. Aucune donnée ne permet de statuer sur l'efficacité à long terme d'un traitement avant l'apparition des symptômes, ni sur la relation entre le moment de l'amorce du traitement et la sévérité des troubles dentaires.
- Selon le comité consultatif, les quelques nouveau-nés identifiés (soit dans un contexte d'histoire familiale, de projet de recherche sur le dépistage ou après le projet de recherche) et pris en charge avant l'apparition de symptômes ne développent pas de problème dentaire sur leur dentition primaire, et ils n'ont aucune présentation clinique de la maladie.
- Le moment opportun pour le début d'un traitement en vue de la prévention de problèmes dentaires n'est pas connu; toutefois, la formation des dents commence *in utéro* et se poursuit durant plusieurs années après la naissance.

Le dépistage néonatal du variant c.262delG dans le gène *CYP27B1* (VDDR1A) comporterait certains enjeux

- La mise en place d'un dépistage néonatal au sein du PQDNS pour détecter le VDDR1A impliquerait la vérification analytique d'un test de dépistage pour le variant c.262delG. Le test a été initialement développé pour utiliser un échantillon de cellules buccales, alors que le test de dépistage offert à l'ensemble des nouveau-nés admissibles utilise un échantillon de sang séché.
- L'ampleur des changements organisationnels pour l'introduction d'un nouveau test de dépistage néonatal au sein du PQDNS devra être considérée.
- Des enjeux éthiques ont été soulevés tels que des enjeux d'équité advenant une offre sous-populationnelle, et des enjeux liés à l'instauration potentielle d'un faux sentiment de sécurité advenant un dépistage ciblé pour un variant spécifique alors que plusieurs variants génétiques dans le gène *CYP27B1* ont été identifiés, à différentes fréquences, dans la population québécoise. Le test de dépistage développé ne détecte que le variant c.262delG dans le gène *CYP27B1*, et non les autres variants génétiques.

Délibération et recommandation

L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles colligées et des constats formulés ont été présentés et discutés avec les membres du Comité délibératif permanent – Approche diagnostique et dépistage. Seul le dépistage néonatal du variant c.262delG dans le gène *CYP27B1* pour le VDDR1A a été discuté, puisqu'il est le seul test de dépistage disponible et le seul avec une prévalence d'intérêt au Québec.

Au terme de l'ensemble de la démarche d'évaluation et du processus de délibération :

L'INESSS ne recommande pas l'ajout du dépistage néonatal du rachitisme vitamino-dépendant au Programme québécois de dépistage néonatal sanguin.

Cette position s'appuie largement sur l'absence de données probantes démontrant l'efficacité du dépistage, comparativement au repérage clinique, concernant le devenir clinique des enfants atteints.

Les considérations suivantes sont toutefois formulées :

- La poursuite de la collecte de données en suivi du projet de recherche sur le dépistage néonatal du variant c.262delG dans le gène *CYP27B1* est encouragée afin de recueillir davantage d'information sur le devenir clinique des enfants soumis au dépistage.
- Les soins dentaires spécialisés représentant le besoin le plus évident des personnes atteintes de rachitisme vitamino-dépendant, il est suggéré que le MSSS évalue la possibilité d'inclure le rachitisme vitamino-dépendant dans le Programme de soins buccodentaires liés aux maladies rares.
- Il est suggéré que des efforts soient faits, au niveau provincial, afin de sensibiliser les professionnels de la santé en pédiatrie, y compris les dentistes, à la problématique du rachitisme vitamino-dépendant et à ses présentations cliniques, de manière à faciliter le diagnostic et le suivi optimal des enfants atteints.

SUMMARY

Relevance of adding screening for vitamin D-dependent rickets to the Quebec Neonatal Blood Screening Program

Introduction

Vitamin D-dependent rickets (VDDR) is a class of hereditary rickets. It is caused by genetic variants in genes encoding proteins involved in the synthesis of the active form of vitamin D (type 1), in the vitamin D receptor (type 2) or in the vitamin D metabolism (type 3). Patients with vitamin D-dependent rickets typically exhibit bone abnormalities, neurological and cardiac complications, dental defects, as well as growth and developmental delays. Symptoms usually manifest within the first few months of life, but the condition cannot be detected at birth using standard biochemical or radiological tests.

Treatment of vitamin D-dependent rickets consists of supplementing the deficient metabolites (VDDR1A or VDDR1B) or administering high doses of active vitamin D (VDDR2A, VDDR2B and VDDR3). In the case of type 1, symptoms typically resolve completely after treatment initiation if it begins before puberty, except for dental issues, which are generally permanent once established. Dental complications include enamel hypoplasia manifesting as yellow discoloration, cavities, and tooth sensitivity, tooth eruption disorder, and shortened roots. The dentin and alveolar bone may also be compromised. These dental issues require specialized care that will evolve with the patients' dental development. Regarding other symptoms, the speed of resolution depends on the symptom, its severity and the time elapsed between onset and the initiation of treatment.

In the Saguenay–Lac-Saint-Jean region, an increased prevalence of VDDR1A is attributed to a founder effect of the c.262delG variant in the *CYP27B1* gene. Other variants have also been identified in the Quebec population but occur at much lower frequencies. Other forms of rickets are very rare or absent in the province of Quebec.

The Ministry of Health and Social Services has mandated INESSS to evaluate the feasibility of implementing nationwide screening for vitamin D-dependent rickets in the Quebec Neonatal Blood Screening Program (PQDNS).

Methodology

A rapid review was conducted to document the clinical aspects, including test performance as well as the efficacy and safety of the newborn screening test. A narrative review of the scientific literature was performed to explore the population, sociocultural, organizational, - and economic dimensions. Relevant scientific and grey literature were identified across multiple databases without restrictions on study designs. Contextual and experiential data were gathered from an advisory committee of field professionals.

Major findings

The integration of scientific evidence, contextual information and experiential data has informed the following findings.

Health problem associated with vitamin D-dependent rickets

- Vitamin D-dependent rickets is a hereditary disorder caused by genetic variants in genes encoding proteins involved in the synthesis of the active form of vitamin D (VDDR1A, VDDR1B), in the vitamin D receptor (VDDR2A, VDDR2B) or in the vitamin D metabolism (VDDR3).
- Patients with vitamin D-dependent rickets may present with skeletal abnormalities, neurological and cardiac complications, dental defects, growth retardation, and developmental delays.
- The diagnosis of vitamin D-dependent rickets is based on physical and radiological examinations, blood and urine biochemical tests and molecular confirmation.
- Treatment of vitamin D-dependent rickets primarily involves replacing the deficient metabolite (VDDR1A, VDDR1B), increasing the concentration of the active form of vitamin D to maintain receptor activity (VDDR2A, VDDR2B) or compensating for altered vitamin D metabolism (VDDR3). Calcium supplementation is typically required to normalize parathyroid hormone levels, support proper bone mineralization, and prevent complications associated with hypocalcemia.

VDDR1A

- Vitamin D-dependent rickets type 1A (VDDR1A) is caused by genetic variants in the *CYP27B1* gene. More than 80 genetic variants have been identified as pathogenic. The condition is inherited in an autosomal recessive manner.
- The *CYP27B1* is responsible for converting 25(OH)D into its active form 1,25(OH)₂D.
- Symptoms typically appear between 2 and 24 months of age.
- If treatment is initiated before puberty, most symptoms will resolve, with the exception of dental defects, which are largely irreversible and depend on the timing of treatment initiation in relation to tooth development.

High prevalence of VDDR1A is associated with a founder effect in Saguenay–Lac-Saint-Jean

- In the Saguenay–Lac-Saint-Jean region, the high prevalence of VDDR1A is attributed to a founder effect involving the c.262delG variant in the *CYP27B1* gene. This founding effect would also be observed in the Charlevoix and Haute-Côte-Nord regions.
- Among the Saguenay–Lac-Saint-Jean population, approximately 1 in 27 individuals is a carrier. The estimated birth prevalence ranges from 1 to 2,000 to 1 in 3,000, corresponding to roughly one affected birth per year to one every two years.
- Quebec patients may have multiple genetic variants for the *CYP27B1* gene (VDDR1A).

Patients with VDDR1A have unmet health needs

- VDDR1A is not detectable at birth through standard biochemical or radiological testing.
- Some patients may experience a period of diagnostic delay or uncertainty before receiving appropriate treatment.
- Dental defects can have significant psychosocial impacts on patients.
- Access to specialized dental care is very limited for patients living in regional areas. Moreover, dental care is not covered by the public health insurance plan or by the rare disease oral care program. Patients with dental defects, despite being treated with 1,25(OH)₂D, will require ongoing dental care throughout their lives.

Newborn screening for vitamin D-dependent rickets

- No newborn screening programs in other Canadian provinces or internationally currently include vitamin D-dependent rickets. A few pilot projects involving genome sequencing have been identified, some of which include VDDR1A, VDDR1B or VDDR2.
- As part of a clinical study in Saguenay–Lac-Saint-Jean, a newborn screening test using buccal cells was developed specifically to detect the c.262delG variant in the *CYP27B1* gene, with a very good performance in newborns.
- Newborn screening for VDDR1A appears to be well accepted by parents who participated in the clinical study targeting the c.262delG variant.
- The effectiveness of newborn screening has not yet been demonstrated. Currently, there are no data on the long-term outcome of pre-symptomatic treatment or the relationship between the timing of treatment initiation and the severity of dental complications.

- According to the advisory committee, the few newborns identified – whether through family history, screening research project, or after the research project - and treated before the onset of symptoms did not develop dental defects in their primary dentition and showed no clinical signs of the disease.
- The optimal timing of initiating treatment to prevent dental abnormalities remains unknown; however, tooth development begins *in utero* and continues for several years after birth.

Newborn screening for the c.262delG variant in the *CYP27B1* gene (VDDR1A) would involve some challenges

- Implementing newborn screening for VDDR1A within the PQDNS would require analytical verification of a test for the c.262delG variant. While the test was initially developed using buccal cell samples, the screening test for all eligible newborns relies on dried blood samples.
- The scope of organizational changes required to introduce a new newborn screening test within the PQDNS will need to be carefully assessed.
- Several ethical concerns were raised, including equity issues in the context of limited access for underrepresented populations, and the potential for a false sense of security if targeted screening is implemented for only one specific variant. Although multiple genetic variants in the *CYP27B1* gene have been identified at varying frequencies within the Quebec population, the current screening test detects only the c.262delG variant in the *CYP27B1* gene and not the others.

Deliberation and recommendation

All scientific, contextual and experiential data collected - as well as the resulting findings - were presented and discussed with members of the *Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage*. The discussion focused exclusively on newborn screening for the c.262delG variant in the *CYP27B1* gene associated with VDDR1A, as it is currently the only screening test available and the only variant with a prevalence of interest in Quebec.

Following the completion of the evaluation and deliberation processes:

INESSS does not recommend the addition of newborn screening for vitamin D-dependent rickets to the Quebec Neonatal Blood Screening Program.

This position is largely based on the absence of evidence demonstrating that screening, as compared to clinical identification, leads to improved clinical outcome for affected children.

However, the following considerations are noted:

- Continued data collection from the research project on newborn screening for the c.262delG variant in the *CYP27B1* gene is encouraged to further inform clinical outcome in screened children.
- Given that specialized dental care represents the most significant unmet need for individuals with vitamin D-dependent rickets, it is recommended that the MSSS consider including vitamin D-dependent rickets in the oral care program for rare diseases.
- It is recommended that efforts be made at the provincial level to raise awareness among pediatric health professionals, including dentists, regarding vitamin D-dependent rickets and its clinical manifestations, in order to support timely diagnosis and optimal follow-up for affected children.

SIGLES ET ACRONYMES

1,25(OH) ₂ D	1,25-dihydroxyvitamine D (calcitriol)
25(OH)D	25-hydroxyvitamine D (calcidiol)
ADN	Adénosine désoxyribonucléique
AIB	Analyse d'impact budgétaire
ALP	Phosphatase alcaline
CDP	Comité délibératif permanent
CISSS	Centre intégré de santé et de services sociaux
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CRM-R-CaP	Centre de référence des maladies rares du métabolisme de calcium et phosphate
CYP	Cytochrome P450
CYP2R1	Cytochrome P450 2R1
CYP27B1	Cytochrome P450 27B1
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4
ETMIS	Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
FGF23	Facteur de croissance des fibroblastes 23 (<i>fibroblast growth factor 23</i>)
HNRNPC	Ribonucléoprotéine nucléaire hétérogène C
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
PAL	Phosphatase alcaline
PCR	Réaction en chaîne par polymérase
Pi	Phosphate inorganique
PQDNS	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin
PTH	Hormone parathyroïdienne
RSSS	Réseau de la santé et des services sociaux
TP/GFR	Ratio de réabsorption tubulaire de phosphate et du taux de filtration glomérulaire
VDDR	Rachitisme vitamino-dépendant
VDDR1A	Rachitisme vitamino-dépendant de type 1A
VDDR1B	Rachitisme vitamino-dépendant de type 1B
VDDR2A	Rachitisme vitamino-dépendant de type 2A
VDDR2B	Rachitisme vitamino-dépendant de type 2B
VDDR3	Rachitisme vitamino-dépendant de type 3
VDR	Récepteur de la vitamine D

GLOSSAIRE

Allèles

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

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 médicales¹.

Faux négatif

Un résultat faux négatif se produit lorsque le test de dépistage donne un résultat négatif, alors que le patient est réellement atteint de la maladie¹.

Faux positif

Un résultat faux positif se produit lorsque le test de dépistage donne un résultat positif, mais que les tests de confirmation diagnostique viennent infirmer cette information par un résultat négatif, et le patient est considéré non atteint¹.

Génotype

Constitution génétique d'un individu ou, par extension, allèles hérités pour un ou plusieurs gènes spécifiques¹.

Hétérozygote

Individu ayant hérité de deux allèles différents pour un gène donné¹.

Hétérozygote composé

Terme utilisé en génétique dans le contexte de maladie à transmission autosomique récessive pour désigner la présence d'un variant génétique pathogène différent sur chacun des deux allèles d'un même gène¹.

Histoire familiale de maladie autosomique récessive

Présence dans la famille d'un cas de maladie autosomique récessive ou du statut de porteur pour une maladie autosomique récessive¹.

Homozygote

Individu qui a hérité de deux allèles identiques pour un gène donné¹.

¹ Définition proposée par les auteurs.

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 (tout chromosome non sexuel), soit un variant pathogène hérité de chacun de ses parents¹.

Phénotype

Ensemble de caractéristiques biochimiques, physiologiques ou physiques d'un individu résultant de l'interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux¹.

Porteur

Personne qui a un variant génétique, ou mutation, associé à une maladie généralement transmise selon un mode de transmission récessif sur une seule des deux copies du gène. Dans ce cas, le porteur ne présente généralement pas de symptôme de la maladie, mais il peut transmettre le variant génétique à sa descendance¹.

Pronostic

Prévision de l'évolution clinique d'une maladie, en particulier de sa gravité.

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,2024b].

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,2024b].

Test diagnostique

Test effectué après un résultat positif (anormal) au dépistage pour confirmer ou non le diagnostic.

Variant génétique

Altération dans la séquence des nucléotides qui composent l'ADN, qui peut être bénigne, pathogène ou de signification clinique inconnue. Le terme « variant génétique pathogène » tend à remplacer le terme « mutation »¹.

¹ Définition proposée par les auteurs.

INTRODUCTION ET MANDAT

Le rachitisme est une maladie caractérisée par un désordre de l'homéostasie du calcium ou du phosphate, ce qui a un impact sur la croissance des os (rachitisme) et leur minéralisation (ostéomalacie) [Haffner *et al.*, 2022a].

Il existe cinq types de rachitisme vitamino-dépendant (VDDR). Le VDDR se transmet selon un mode héréditaire. Plusieurs dizaines de variants génétiques ont été observés pour plusieurs de ces types, alors que pour d'autres types plus rares un faible nombre de variants génétiques ont été reconnus.

Les présentations cliniques du rachitisme incluent des défauts dans la minéralisation des plaques de croissance des os, ce qui provoque, entre autres, des malformations des jambes, l'élargissement des poignets, des retards de croissance, des douleurs osseuses, et des problèmes dentaires – anomalies de l'émail et de la dentine, chambres pulpaire élargies, malocclusions et anomalies au niveau de l'éruption. Le rachitisme peut aussi causer des convulsions, des retards de développement et de l'hypotonie.

Le rachitisme vitamino-dépendant n'est pas identifiable à la naissance par la quantification de la vitamine D ou de ses métabolites (25-hydroxyvitamine D (25(OH)D) et 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)₂D)) dans le sang, puisqu'ils seraient, à ce stade, le reflet des concentrations maternelles et de l'activité placentaire. Un test de dépistage néonatal a été développé dans le cadre d'un projet de recherche au CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean pour détecter, dans un prélèvement de cellules buccales du nouveau-né, un variant génétique dans le gène *CYP27B1* qui serait lié à un effet fondateur menant à une surprévalence élevée de rachitisme vitamino-dépendant de type 1A (VDDR1A) dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean [Fortin *et al.*, 2022; De Braekeleer et Larochelle, 1991].

Le ministère de la Santé et des Services sociaux a confié à l'INESSS le mandat d'évaluer la possibilité d'inclure le dépistage du rachitisme vitamino-dépendant dans le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin (PQDNS). Étant donné les principes directeurs d'universalité et d'équité de ce programme, la pertinence d'un tel dépistage devait être étudiée à l'échelle provinciale et non à un niveau seulement régional – c'est-à-dire pour les régions soumises à l'effet fondateur, soit Saguenay–Lac-Saint-Jean, Charlevoix, Haute-Côte-Nord. Actuellement, le PQDNS n'offre pas le dépistage génétique du rachitisme vitamino-dépendant. Il fait le dépistage de plusieurs maladies génétiques à partir d'un prélèvement sanguin au talon du nouveau-né et séché sur un papier buvard (test de Guthrie). L'analyse des échantillons est faite au laboratoire fiduciaire du CHU de Québec – Université Laval.

1 MÉTHODOLOGIE

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

1.1 Question décisionnelle

Sur la base des données disponibles et des réponses aux questions d'évaluation, est-il pertinent d'offrir le dépistage néonatal du rachitisme vitamino-dépendant à tous les nouveau-nés du Québec?

1.2 Questions d'évaluation

Une approche basée sur l'Énoncé de principes du cadre d'appréciation de la valeur des interventions de l'INESSS a été employée. La pertinence clinique du dépistage néonatal du rachitisme vitamino-dépendant a été évaluée sur la base des dimensions populationnelle, clinique et socioculturelle, et de certaines informations organisationnelles et économiques. L'aspect éthique a été abordé pour chacune des dimensions, lorsque pertinent. Si la pertinence clinique avait été démontrée, une analyse approfondie des dimensions organisationnelle et économique aurait été réalisée. Aucune publication mentionnant l'aspect environnemental associé au projet n'a été répertoriée.

Les questions d'évaluation sont inscrites, selon chacune des dimensions, dans le [tableau 1](#).

Tableau 1 Sommaire des questions d'évaluation selon la dimension à aborder

Questions d'évaluation selon la dimension
Dimension populationnelle ▪ Quelle est la problématique de santé du VDDR? ▪ l'histoire naturelle du VDDR; ▪ la période asymptomatique; ▪ les modalités diagnostiques et thérapeutiques; ▪ la génétique du VDDR; ▪ la corrélation génotype phénotype; ▪ les données épidémiologiques du VDDR au Québec.
Dimension clinique ▪ Existe-t-il un dépistage néonatal pour chacun des types de rachitisme vitamino-dépendant? – Quelles sont les données sur la performance de ces tests de dépistage néonatal? – Quelles sont les modalités de ce dépistage néonatal? Est-ce que ces modalités sont applicables au contexte du PQDNS? – Quelle est l'efficacité de ce dépistage néonatal? – Est-ce que ces tests de dépistage néonatal sont efficaces? – Est-ce que ces tests de dépistage néonatal sont sécuritaires?

Questions d'évaluation selon la dimension
▪ Est-ce que le dépistage néonatal du VDDR1A développé pour le variant c.262delG du gène <i>CYP27B1</i> est performant (sensibilité, spécificité, etc.)? ▪ Est-ce que le dépistage néonatal du VDDR1A est efficace? – Est-ce que la prise en charge précoce des bébés atteints de VDDR1A fait une différence quant à leur pronostic? ▪ Est-ce que le dépistage néonatal du VDDR1A est sécuritaire (innocuité du dépistage)? Est-ce que le test identifie les individus porteurs?
Dimension socioculturelle ▪ Quels sont les enjeux d'équité et d'éthique associés au dépistage néonatal d'un variant lié à l'effet fondateur du Saguenay–Lac-Saint-Jean à tous les nouveau-nés du Québec? – Y a-t-il d'autres variants qui pourraient être responsables de la VDDR1A au Québec et qui pourrait créer un risque résiduel? – Y a-t-il d'autres types de rachitisme vitamino-dépendant au Québec dont la prévalence justifierait l'inclusion dans le PQDNS? ▪ Si le test identifie les individus porteurs, comment gérer les résultats de statut de porteur qui seront générés par un test de dépistage génétique? ▪ Est-ce que d'autres provinces ou pays dépistent le rachitisme vitamino-dépendant?
Enjeux éthiques (seront discutés dans chacune des dimensions, si approprié) ▪ Est-ce qu'il y a des enjeux d'iniquité? – Autres variants génétiques responsables de la VDDR1A? – Autres types de rachitisme vitamino-dépendant? ▪ Est-ce qu'il y a des enjeux de stigmatisation? ▪ Est-ce qu'il y a des enjeux de propriété intellectuelle et de responsabilités liés au transfert d'une technologie développée dans un laboratoire de recherche vers un laboratoire d'analyse public? ▪ Est-ce qu'il y a d'autres enjeux éthiques?
À approfondir, si pertinence clinique jugée favorable :
Dimension organisationnelle ▪ Quels sont les enjeux organisationnels soulevés par une éventuelle implantation du dépistage néonatal du rachitisme vitamino-dépendant? – Possibilité de faire le dépistage néonatal du VDDR1A sur le prélèvement de sang séché déjà effectué dans le cadre du PQDNS? – Possibilité de faire du dépistage néonatal d'autres types de rachitisme vitamino-dépendants? – Impact de l'implantation d'un dépistage sur la trajectoire de soins des patients? ○ Disponibilité de tests de confirmation diagnostique? ○ Prise en charge du nouveau-né? ▪ Est-ce qu'un test développé dans le cadre d'un projet de recherche peut être utilisé pour un dépistage à haut volume? Est-ce qu'il y a des enjeux associés à la validation des tests?
Dimension économique ▪ Quels sont les enjeux économiques soulevés par une éventuelle implantation du dépistage néonatal du VDDR1A ou d'autres types de rachitisme vitamino-dépendant?

Abréviation : VDDR1A : rachitisme vitamino-dépendant de type 1A

1.3 Démarche d'évaluation

Cinq dimensions sont abordées dans cet avis, soit les dimensions populationnelle, clinique, socioculturelle, organisationnelle et économique. La dimension organisationnelle a été abordée par les membres du comité consultatif et ses éléments ont été incorporés dans le présent document. Aucune littérature économique portant sur le dépistage néonatal du rachitisme vitamino-dépendant n'a été trouvée. Considérant que l'efficacité clinique du dépistage néonatal n'a pas été démontrée, aucune analyse économique n'a été réalisée. Des enjeux éthiques et environnementaux sont soulevés dans chaque dimension, s'il y a lieu.

1.3.1 Revue de la littérature et synthèse

- Revue de revues de littérature pour l'information clinique sur les différents types de rachitisme vitamino-dépendant.
- Revue rapide² de la littérature traitant du dépistage néonatal du rachitisme vitamino-dépendant et de l'information tirée du contexte québécois du rachitisme vitamino-dépendant.
- Évaluation des risques de biais des études, qui sont rapportés dans le document.
- Revue sommaire de la littérature scientifique et grise pour documenter le statut du dépistage à l'international.
- Aucune littérature sur les aspects organisationnels et économiques n'a été répertoriée.

1.3.2 Collecte de l'information contextuelle et de savoirs expérientiels

L'information contextuelle et les savoirs expérientiels ont été obtenus auprès de parties prenantes par l'entremise d'un comité consultatif auquel a été présentée une synthèse des données scientifiques recueillies. L'information provenant de sondages, de groupes de discussion et de travaux connexe a aussi été soulignée lorsque pertinente.

L'équipe de CARTaGENE a été consultée afin de déterminer la fréquence du variant c.262delG dans le gène *CYP27B1* dans la population du Québec non originaire du Saguenay–Lac-Saint-Jean, en comparaison avec la population originaire du Saguenay–Lac-Saint-Jean.

Les données expérientielles et contextuelles obtenues dans le cadre des différentes consultations sont présentées dans ce type d'encadré.

² Une revue rapide se définit comme étant une synthèse de littérature rigoureuse et transparente dans laquelle on accélère le processus de réalisation d'une revue systématique traditionnelle en rationalisant ou en omettant diverses étapes afin de produire des données probantes pour la prise de décision dans un contexte d'urgence sanitaire et émergente, ou des questions d'évaluation jugées hautement prioritaires [Hamel *et al.*, 2021]. L'INESSS établit présentement des lignes directrices pour la rédaction de revues rapides.

1.4 Délibération et formulation de la recommandation

La délibération et la formulation de la recommandation ont été effectuées avec le soutien du Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage. Une approche délibérative basée sur l'Énoncé de principes du cadre d'appréciation de la valeur des interventions de l'INESSS a été appliquée [INESSS, 2021a].

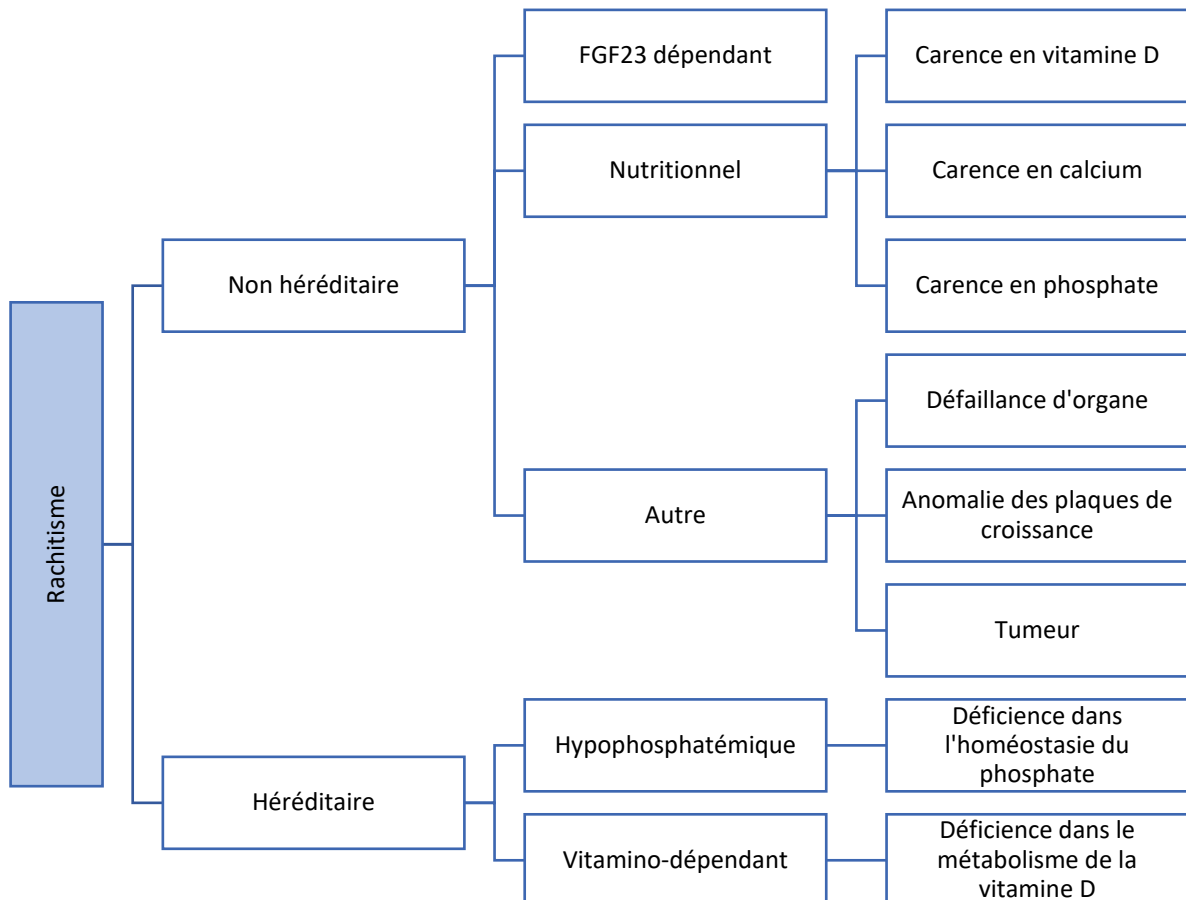
Au cours de la délibération, les membres du comité délibératif permanent ont pu apprécier l'ensemble de la preuve disponible dans la littérature ainsi que les enjeux éthiques en vue de statuer sur la pertinence clinique d'offrir le dépistage néonatal du rachitisme vitamino-dépendant à tous les nouveau-nés du Québec, comme demandé par le MSSS.

2 RACHITISME ET VITAMINE D

2.1 Rachitisme

Le rachitisme est caractérisé par un défaut de calcification des plaques de croissance et des régions métaphysaires adjacentes. Cela provoque une formation de cartilage continue, sans résorption de celui-ci. Par le fait même, la portion de l'os spongieux (ou trabéculaire) ne se minéralise pas et ne se vascularise pas correctement [Glorieux et St-Arnaud, 2023]. Les causes du rachitisme sont très diverses. Des carences alimentaires en vitamine D ou en calcium sont les plus connues, mais elles sont plus fréquentes dans les pays en développement. Plus de 20 causes héréditaires ou acquises ont été signalées dans la littérature. Celles-ci peuvent inclure des variants génétiques, la dérégulation de divers facteurs qui participent à l'homéostasie du calcium et du phosphate ou d'hormones (hormone parathyroïdienne, facteur de croissance des fibroblastes 23), des tumeurs et des maladies touchant la réabsorption rénale du phosphate ([Figure 1](#)) [Haffner *et al.*, 2022a].

Figure 1 Classification des types de rachitisme



Selon Baroncelli et ses collaborateurs [2024].

Le rachitisme vitamino-dépendant ciblé par cette évaluation est causé par des variants génétiques qui touchent la synthèse, le métabolisme ou l'action de la forme active de la vitamine D. Le rachitisme vitamino-dépendant est aussi considéré comme étant du rachitisme calcipénique, ce qui indique que la concentration de calcium est faible chez les personnes atteintes. Cependant, des études dans différents modèles animaux du rachitisme montrent que l'impact du rachitisme sur les chondrocytes et les plaques de croissance est causé par une réduction de la concentration extracellulaire de phosphate, ce qui serait un point commun entre tous les types de rachitisme [Haffner *et al.*, 2022a].

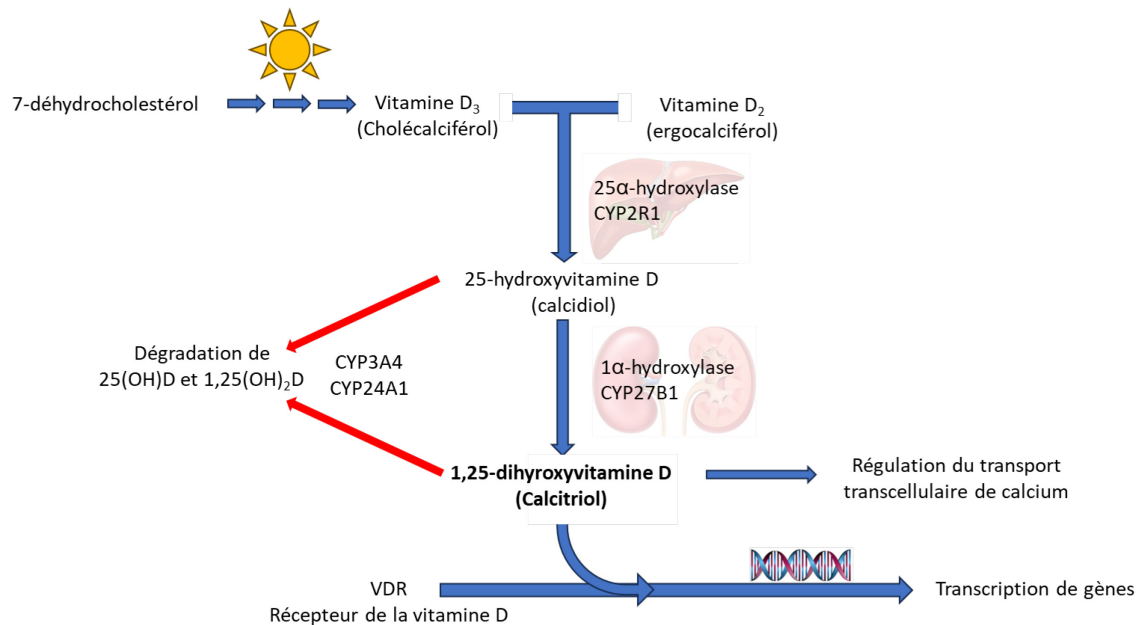
2.2 Métabolisme de la vitamine D

Le métabolisme de la forme inactive (ou native) de la vitamine D en sa forme active comporte plusieurs étapes ([Figure 2](#)). De même, les précurseurs de la vitamine D peuvent provenir de différentes sources. Brièvement, le 7-déhydrocholestérol, sous l'effet des rayons UV du soleil, peut être converti en vitamine D₃, alors que les apports alimentaires peuvent fournir de la vitamine D₃ ou de la vitamine D₂. Ces deux précurseurs sont par la suite hydroxylés consécutivement à la position 25 et la position 1. Principalement dans le foie, le cytochrome P450 2R1 (CYP2R1) forme la 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D ou calcidiol). Par la suite, dans les reins, la forme active de la vitamine D, la 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)₂D ou calcitriol), sera formée par le cytochrome P450 27B1 (CYP27B1). La 1,25(OH)₂D peut agir directement, sa principale fonction étant de réguler le transport transcellulaire du calcium. Elle peut aussi s'associer au récepteur de la vitamine D (VDR), qui lui est un facteur de transcription [Fortin, 2022; Bikle, 2000]. Les cytochromes CYP2R1 et CYP27B1 sont les enzymes principales dans la synthèse de la forme active de la vitamine D, mais d'autres cytochromes peuvent aussi jouer un rôle.

Différents cytochromes P450, CYP24A1 et CYP3A4 peuvent aussi participer au catabolisme des métabolites de la vitamine D, 25(OH)D et 1,25(OH)₂D.

Le processus de synthèse et de catabolisme est régulé par différents facteurs dont le calcium, le phosphate, l'hormone parathyroïde (PTH) et le facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23). Cette régulation permet de maintenir une concentration optimale de vitamine D, qui peut s'avérer toxique en trop grande quantité.

Figure 2 Synthèse et dégradation de la vitamine D



Inspiré de Bikle [Bikle, 2000] et Fortin [Fortin, 2022]

2.3 Programme de dépistage néonatal québécois

Le programme québécois de dépistage néonatal sanguin permet de dépister des maladies graves rapidement après la naissance d'un enfant par l'analyse d'une goutte de sang prélevée sur un papier buvard de 24 à 48 h après la naissance. Le dépistage néonatal est offert à tous les nouveau-nés qui naissent au Québec [MSSS, 2025]. Le taux de participation au dépistage néonatal au Québec, via le PQDNS, est au-dessus de 97 % pour les nouveau-nés issus d'une mère domiciliée au Québec entre 2021 et 2023³.

Le but du dépistage chez les nouveau-nés est de réduire la mortalité et la morbidité associées à des maladies graves en assurant la prise en charge des nouveau-nés avant l'apparition de symptômes. Cette prise en charge vise à éviter autant que possible les conséquences à long terme des maladies dépistées, qui pourraient être importantes et irréversibles pour le nouveau-né. Le programme sanguin inclut le dépistage d'une maladie endocrinienne (hypothyroïdie congénitale), de maladies du métabolisme des acides aminés, de maladies du métabolisme des acides gras, d'anomalies de l'hémoglobine, de la fibrose kystique, de l'amyotrophie spinale et du déficit immunitaire combiné sévère [MSSS, 2025; 2024].

³ Information obtenue du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS).

En bref

Il existe plusieurs causes du rachitisme, héréditaires ou non.

La vitamine D peut être absorbée à partir des aliments ou synthétisée sous l'action des rayons UV du soleil. La vitamine D doit par la suite être convertie en une forme active, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Le rachitisme découle principalement d'une carence en vitamine D.

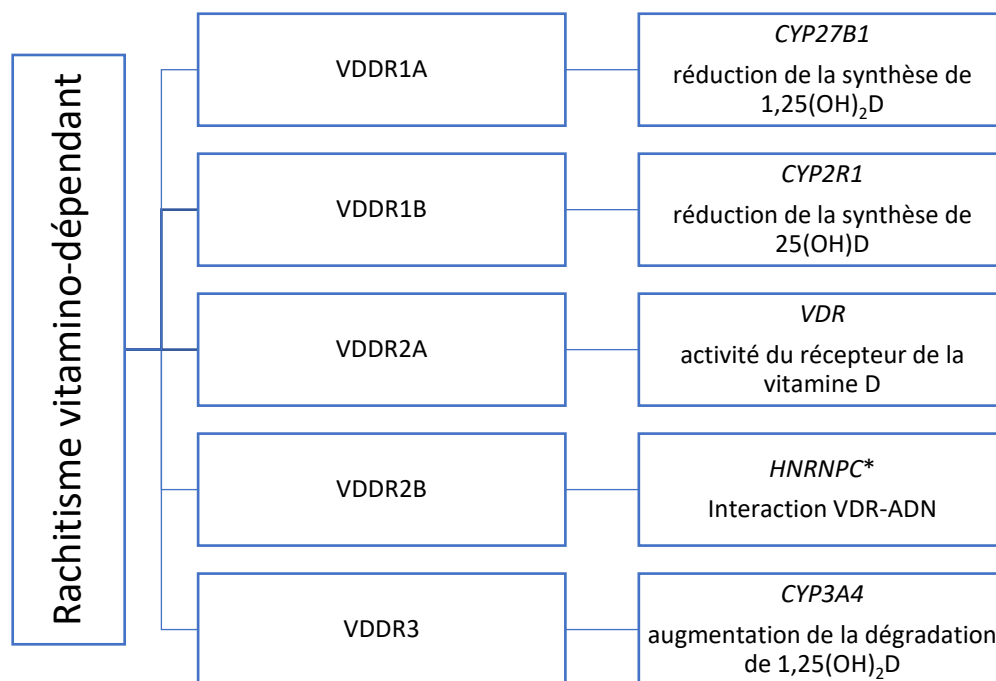
Le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin offre le dépistage néonatal de plusieurs maladies héréditaires à tous les nouveau-nés du Québec.

3 RACHITISME VITAMINO-DÉPENDANT

Le rachitisme vitamino-dépendant se transmet de manière héréditaire, c'est-à-dire que des variants génétiques pathogènes sont transmis par les parents. Lorsqu'une maladie se transmet selon un mode récessif, l'enfant doit recevoir de chacun de ses parents un allèle muté pour un gène donné. S'il hérite de deux variants génétiques identiques, il sera considéré comme homozygote. Il se peut aussi qu'il hérite de deux variants génétiques pathogènes différents dans le même gène; il sera alors considéré comme hétérozygote composé. Dans le cas d'un mode de transmission dominant, l'enfant, pour développer la maladie, ne doit hériter que d'un seul variant pathogène de l'un de ses deux parents.

Dans le cas du VDDR, les variants génétiques se trouvent dans des gènes encodant des protéines importantes à la synthèse de la forme active de la vitamine D (type 1), dans l'action de la forme active de la vitamine D sur son récepteur (type 2) ou son métabolisme (type 3).

Figure 3 Type de rachitisme vitamino-dépendant (VDDR) et les gènes concernés



*Le rôle de la ribonucléoprotéine nucléaire hétérogène C (HNRNPC) dans le VDDR2B ne semble pas unanime dans la littérature. Plusieurs revues de littérature récentes mentionnent que le gène impliqué dans le VDDR2A n'a pas encore été identifié. Haffner et ses collaborateurs [Haffner *et al.*, 2022a] mentionnent le gène *HNRNPC* comme étant responsable du VDDR2B.

3.1 Dimension clinique

3.1.1 Présentation clinique

Bien que les causes du rachitisme soient variées, plusieurs des présentations cliniques sont communes; cependant, elles varieront en sévérité et selon le moment de leur apparition. De plus, certains types de rachitisme vitamino-dépendant peuvent avoir des présentations cliniques distinctes (voir sections 4 à 6).

Problèmes osseux

Les nourrissons souffrant de rachitisme présentent des malformations du crâne : craniotabès, un aplatissement pariétal/bosse frontale, un élargissement des sutures crâniennes et une fontanelle grande et ouverte [Baroncelli *et al.*, 2024; Roy *et al.*, 2024].

Les os à croissance rapide sont souvent les principaux os à présenter des malformations. Les enfants présenteront un élargissement des poignets et des chevilles et une déformation des membres inférieurs, soit des jambes arquées (*genu varum*) ou des genoux cagneux (*genu valgum*). Les malformations des membres supérieurs sont observées chez les enfants qui se déplacent à quatre pattes, alors que celles des membres inférieurs seront prédominantes chez les enfants qui marchent [Baroncelli *et al.*, 2024; CRMR-CaP, 2024c; Roy *et al.*, 2024]. Un gonflement des articulations costochondrales des côtes, appelé chapelet rachitique, peut aussi être observé [Baroncelli *et al.*, 2024].

À la radiographie, des anomalies dans les plaques de croissance peuvent être visibles. Des anomalies métaphysaires peuvent être observées : une augmentation de la hauteur de la plaque de croissance et un élargissement des métaphyses avec spicules latérales, un aspect en cupule ainsi qu'un aspect flou et irrégulier de la ligne métaphysaire dû à la disparition du front d'ossification [Baroncelli *et al.*, 2024; CRMR-CaP, 2024c; Roy *et al.*, 2024].

L'hyperparathyroïdie secondaire associée au rachitisme vitamino-dépendant peut aussi causer une augmentation de la résorption osseuse, donc une diminution de la masse osseuse qui cause des douleurs osseuses, des fractures et des signes radiologiques visibles – corticales fines, résorption sous-périostée, transparence osseuse excessive, disparition de la *lamina dura* [CRMR-CaP, 2024c].

Complications dentaires

La vitamine D est importante dans la formation et la minéralisation des dents, des processus qui commencent *in utero*. Les fœtus peuvent bénéficier de la vitamine D de la mère, mais la formation des dents se poursuit durant quelques années après la naissance. Les dents primaires débutent leur minéralisation *in utero* entre la 14^e et la 18^e semaine de grossesse. L'achèvement de la couronne se produit entre l'âge d'un mois et demi pour les incisives primaires centrales et 11 mois pour les deuxièmes molaires primaires. L'enfant verra apparaître ses dents entre son 8^e et son 29^e mois. Pour les dents permanentes, les premières molaires débutent leur minéralisation à la

32^e semaine de grossesse, alors que les autres dents commencent leur minéralisation à compter de l'âge de trois mois. La couronne des dents s'achève pour les premières dents (incisives centrales et premières molaires mandibulaires) vers l'âge de trois ans et demi, et elles apparaîtront vers l'âge de 6 ans et demi et 6 ans, respectivement. Les autres dents suivront [Kotsanos *et al.*, 2022]. Pour ce qui est des racines des dents primaires, elles s'achèvent pour les premières dents (incisives centrales) vers l'âge d'un an et demi, et se termineront vers l'âge de trois ans et quart par les canines. Pour les dents permanentes, les premières racines complèteront leur formation vers l'âge de dix ans [Kotsanos *et al.*, 2022].

Les atteintes dentaires sont fréquentes chez les patients atteints de rachitisme vitamino-dépendant, mais les manifestations cliniques sont variables. Selon une étude portant sur 19 patients vietnamiens atteints de VDDR1A, 73 % d'entre eux (14 sur 19 patients) présentaient des défauts de l'émail [Tran *et al.*, 2025]⁴. Les manifestations peuvent être observées sur les dents temporaires (dents de lait ou dents primaires) et les dents permanentes [CRMR-CaP, 2024c].

Les patients atteints de rachitisme calcipénique, qui inclut le rachitisme vitamino-dépendant, auront un émail hypoplasique, un retard dans l'apparition des dents temporaires et permanentes, des chambres pulpaire élargies et une malocclusion. [Baroncelli *et al.*, 2024; CRMR-CaP, 2024c; Roy *et al.*, 2024]. L'hypoplasie de l'émail est responsable des dents jaunes, elle provoque une hypersensibilité dentinaire et une prédisposition accrue aux caries. Les patients peuvent aussi avoir une prédisposition au développement d'infections endodontiques et de parodontites précoces [CRMR-CaP, 2024c].

La radiographie permet d'observer, chez certains patients, une épaisseur dentinaire réduite, des chambres pulpaire larges et des racines dentaires courtes [CRMR-CaP, 2024c].

Désordres neurologiques et cardiaques

Tous les patients atteints de rachitisme vitamino-dépendant présentent une réduction de la concentration de calcium sérique. Cette hypocalcémie peut mener à des convulsions, mais aussi à un retard de développement, de l'hypotonie, une cardiomyopathie dilatée, de l'anémie, de la léthargie, de l'irritabilité et une prédisposition aux infections respiratoires [Baroncelli *et al.*, 2024; CRMR-CaP, 2024c]. Un électrocardiogramme pourrait être demandé dans des cas plus sévères d'hypocalcémie [CRMR-CaP, 2024c].

⁴ La publication ne permet pas de lier les patients atteints de troubles dentaires à un âge d'apparition des symptômes, un âge au diagnostic ou un génotype [Tran *et al.*, 2025].

3.1.2 Modalités diagnostiques

Quelques associations ont mis en place des guides pour le diagnostic et la prise en charge des patients atteints du rachitisme vitamino-dépendant. En France, OSCAR – filière santé maladies rares – a publié un protocole national de diagnostic et de soins [CRMR-CaP, 2024a; 2024b; 2024c]. La Société italienne d'endocrinologie et de diabétologie pédiatrique a publié une déclaration de position sur le diagnostic et la prise en charge des patients par le groupe de travail sur le métabolisme des os et des minéraux [Baroncelli *et al.*, 2024]. Récemment, la société endocrinienne du Bengale a publié un document de consensus portant sur le diagnostic du rachitisme [Roy *et al.*, 2024].

Examen physique et radiologique

L'amorce du processus diagnostique devrait être faite à la suite de l'observation de malformations physiques chez les bébés, laissant présager des malformations osseuses, principalement des os à croissance rapide, mais aussi des côtes et du crâne.

L'élargissement des poignets, des chevilles et la courbure des jambes sont aussi des signes de rachitisme.

Les malformations osseuses doivent être confirmées par des radiographies des poignets, genoux et chevilles afin de voir les plaques de croissance des os à croissance rapide.

Il existe une échelle pour évaluer la sévérité du rachitisme (*Rickets Severity Score*, RSS) qui se base sur le degré d'effilochage métaphysaire, la concavité et la proportion de cartilage de croissance touché au niveau des poignets, des genoux et des chevilles. Cette échelle peut aussi être utilisée pour évaluer l'efficacité du traitement [Baroncelli *et al.*, 2024].

Les radiographies peuvent également indiquer la présence de fractures antérieures, de résorption sous-périostée, de transparence osseuse excessive et la disparition de la *lamina dura* [CRMR-CaP, 2024c].

Un examen dentaire est aussi recommandé dans l'évaluation des patients chez qui le rachitisme est suspecté [Baroncelli *et al.*, 2024; CRMR-CaP, 2024c; Roy *et al.*, 2024]. Des examens radiographiques peuvent montrer des anomalies dans la structure des dents [CRMR-CaP, 2024c].

Afin d'amorcer une différenciation entre les divers types de rachitisme, y compris le rachitisme lié à une carence alimentaire, les patients, ou leurs parents, devraient être interrogés sur leurs habitudes alimentaires, l'exposition au soleil, l'historique familial de la maladie, sur des symptômes liés à la malabsorption intestinale et autres manifestations non squelettiques [Roy *et al.*, 2024].

Tests biochimiques

Différents marqueurs biochimiques peuvent guider vers le bon diagnostic de rachitisme. Les concentrations sériques de calcium, de phosphate inorganique, d'albumine, d'alkaline phosphatase, d'hormone parathyroïde, de 25(OH)D, de créatine et de potassium doivent être examinées. Les tests de concentration sérique de 1,25(OH)₂D et de FGF23 peuvent être faits subséquemment pour confirmer le diagnostic [Baroncelli *et al.*, 2024; Roy *et al.*, 2024].

Des tableaux des profils de marqueurs pour chacun des types de rachitisme ont été publiés ([Tableau 2](#)) [Baroncelli *et al.*, 2024; CRMR-CaP, 2024c; Roy *et al.*, 2024]. Roy et ses collaborateurs [2024] mentionnent toutefois que des variations peuvent être observées chez les patients atteints d'un même type de rachitisme vitamino-dépendant. Par exemple, 25 % des patients atteints de VRRD1A et 42 % de ceux atteints de VDDR2A présenteraient une concentration normale de phosphate inorganique.

Tableau 2 Variation des différentes concentrations sériques et urinaires des marqueurs

VDDR	P _i	sCa	ALP	PTH	25(OH)D	1,25(OH) ₂ D	FGF23	uCa	uP _i	TP/GFR
VDDR1A	N/↓	↓	↑	↑	N	↓	N/↓	↓	variable	↓
VDDR1B	N/↓	↓	↑	↑	↓	variable	N	↓	variable	↓
VDDR2A	N/↓	↓	↑	↑	N	↑	N/↓	↓	variable	↓
VDDR2B	N/↓	↓	↑	↑	N	↑	N/↓	↓	variable	↓
VDDR3	↓	↓	↑	↑	↓	↓	N?	↓	variable	↓

Abréviations : 1,25(OH)₂D, 1,25-dihydroxyvitamine D (calcitriol); 25(OH)D, 25-hydroxyvitamine D (calcitriol); ALP, phosphatase alcaline; FGF23, facteur de croissance des fibroblastes 23 (*fibroblast growth factor 23*); P_i, phosphate inorganique; PTH, hormone parathyroïde; sCa, calcium sérique; TP/GFR, ratio de réabsorption tubulaire de phosphate et du taux de filtration glomérulaire; uCa, calcium urinaire; uP_i, phosphate inorganique urinaire.

Références : Centre de référence maladies rares du métabolisme de calcium et phosphate (CRMR-CaP) [2024c], Roy *et al.* [2024] et Baroncelli *et al.* [2024].

Une estimation du taux de filtration glomérulaire et de la réabsorption tubulaire de même que la présence de créatine, de calcium et de phosphate inorganique dans l'urine peuvent mener à des indications vers un diagnostic d'une forme de rachitisme plutôt qu'une autre [Roy *et al.*, 2024].

Confirmation génétique

Lorsqu'une cause génétique est suspectée, le diagnostic doit ensuite être confirmé par séquençage des gènes d'intérêt [Roy *et al.*, 2024].

3.1.3 Modalités thérapeutiques

Le traitement varie selon le type de rachitisme vitamino-dépendant, et le processus biologique touché par le variant génétique. Le traitement de chacun des types sera présenté dans les sections spécifiques à chacun des types.

Selon le moment de l'amorce du traitement, celui-ci pourrait inverser la majorité des manifestations cliniques [CRMR-CaP, 2024c]. Cependant, pour les complications dentaires, le traitement n'aurait pas d'impact sur les dents déjà formées, mais il pourrait corriger progressivement la minéralisation défectueuse de la dentine, du ciment et de l'os alvéolaire et permettre un développement normal des dents à venir [CRMR-CaP, 2024c]. Si le traitement commence en bas âge, il se pourrait que les dents permanentes qui se développent le plus tardivement ne montrent pas de dommage lié au rachitisme vitamino-dépendant [CRMR-CaP, 2024c].

Cependant, selon les consultations menées, l'émail des dents d'un patient atteint de rachitisme vitamino-dépendant sera toujours plus mince ou moins résistant que celui d'une personne non atteinte de rachitisme.

Le Centre de référence des maladies rares (CRMR) du métabolisme de calcium et phosphate (CaP) de France a publié un protocole national de diagnostic et de soins [CRMR-CaP, 2024c]. Dans ce document, les auteurs rapportent le temps nécessaire pour la normalisation de différentes manifestations cliniques à la suite du début des traitements, indépendamment du type de rachitisme vitamino-dépendant ([Tableau 3](#)).

Tableau 3 Durée pour la normalisation des différents marqueurs du rachitisme vitamino-dépendant à la suite d'une prise en charge thérapeutique

Marqueurs	Durée pour la normalisation des marqueurs
Calcium sérique	48 h à 2-3 semaines, selon la sévérité et la durée de l'hypocalcémie
Phosphate sérique	48 h à 2-3 semaines Amélioration immédiate avec la correction de l'hyperparathyroïdie
Hormone parathyroïdienne	Plusieurs semaines à 6-12 mois
Phosphatase alcaline	Plusieurs mois à 1 an
Calcium urinaire	Lorsque la PTH et la PAL sont normalisées
Anomalies radiographiques	Environ 1 an
Signes cliniques	Plusieurs années Le retard de croissance est en général définitif, selon la sévérité du rachitisme

Centre de référence maladies rares du métabolisme de calcium et phosphate (CRMR-CaP) [2024c]

Abréviations : PAL, phosphatase alcaline; PTH, hormone parathyroïdienne.

Les membres du comité consultatif ont mentionné que les patients connaissent une amélioration rapide de leur état général après le début du traitement. Cependant, le rétablissement total dépend de l'âge du patient et de ses manifestations cliniques à l'amorce du traitement. Pour les patients qui ont reçu un diagnostic plus tardif, 2 à 5 ans peuvent être nécessaires pour inverser le retard de développement, et pour certains, ce retard peut persister avec le temps. Cependant, la courbe d'amélioration du développement coïncide avec le début du traitement. Pour ce qui est de la taille, il est impossible de savoir si les patients ont atteint leur plein potentiel à cet égard, mais ils atteignent une taille qui se situe dans les standards populationnels.

Suivi médical

Les membres du comité consultatif ont indiqué que le suivi dépend en partie de la sévérité des manifestations cliniques et qu'il peut inclure la participation de professionnels de la réadaptation (orthophoniste, physiothérapeute, ergothérapeute), des pédiatres, endocrinologues, orthopédistes ou chirurgiens dans les cas de fractures. Dans les cas de patients qui ne présentent pas de retard de développement, les professionnels en réadaptation ne sont généralement pas concernés.

Lorsque les concentrations de vitamine D active, de l'hormone parathyroïdienne, du calcium et de phosphate ont atteint des concentrations acceptables et stables, un bilan phosphocalcique est fait quelquefois par année par le pédiatre ou l'endocrinologue pédiatrique pour les enfants et par un endocrinologue pour les adultes.

Soins dentaires

Les troubles dentaires requièrent des soins particuliers. Selon l'information obtenue lors de consultations, lorsque cela est jugé nécessaire en bas âge, les dents peuvent être couvertes d'un composite afin d'éliminer la douleur liée aux défauts de l'émail et de préserver la forme de la structure dentaire en plus d'éviter les pertes d'espace ou de dimension verticale. Ce traitement requiert des visites régulières (aux 3 à 6 mois) pour suivre la progression de la dentition et pour y apporter des correctifs. Il peut aussi nécessiter des anesthésies générales chez les jeunes patients. Lorsque les enfants sont plus âgés, des couronnes peuvent être appliquées. L'esthétisme doit aussi être préservé pour les dents apparentes. Des traitements orthodontiques peuvent aussi s'avérer nécessaires. Chez les adultes, les dents permanentes peuvent également avoir besoin de couronnes ou être

remplacées par des implants. L'état de ces patients requiert des traitements dentaires tout au long de leur vie.

De l'éducation doit aussi être faite auprès des patients concernant l'alimentation afin de préserver la dentition existante, de limiter les caries et d'améliorer la durée de vie des traitements.

Complications possibles à long terme

Selon les membres du comité consultatif, les patients ont besoin d'un suivi régulier afin de réduire le déséquilibre des différents marqueurs, qui peut être causé, par exemple, par un arrêt de traitement, une poussée de croissance ou une grossesse. Des déformations osseuses et un ralentissement de la croissance staturale sont possibles chez les patients jusqu'à la fin de leur croissance. Chez l'adulte, un déséquilibre se traduirait par une ostéomalacie – défaut de minéralisation des os, douleurs osseuses, fractures.

De plus, selon l'information recensée lors des consultations, le traitement aurait un impact très limité sur les complications dentaires, car la majorité des troubles dentaires seraient permanents après leur apparition. L'hypoplasie de l'émail cause une hypersensibilité, une prédisposition aux caries et des défauts esthétiques causant des préjudices aux patients. Des protocoles préventifs sont généralement requis pour réduire la douleur, de même que des restaurations des défauts amélaire.

Si le traitement n'est pas bien équilibré, les patients peuvent souffrir d'hypercalcémie, ce qui augmente le risque de néphrocalcinose et de calculs rénaux.

Les patients atteints de rachitisme vitamino-dépendant ont aussi tendance à avoir une pression artérielle dans la limite supérieure à la normale et qui nécessite une surveillance.

En bref

Le rachitisme vitamino-dépendant est causé par des variants génétiques dans des gènes encodant des protéines responsables de la synthèse de la forme active de la vitamine D (type 1), du récepteur de la vitamine D (type 2) ou du métabolisme de la vitamine D (type 3).

Les patients atteints de rachitisme vitamino-dépendant présentent des problèmes osseux, des troubles neurologiques et cardiaques, des problèmes dentaires, des retards de croissance et des retards de développement.

Le diagnostic du rachitisme vitamino-dépendant est établi par des examens physiques et radiologiques, des tests biochimiques sanguins et urinaires, et par une confirmation moléculaire.

Le traitement du rachitisme vitamino-dépendant vise principalement à remplacer le métabolite non synthétisé (type 1), à augmenter la concentration de la forme active de la vitamine afin de maintenir une activité sur son récepteur (type 2) ou à compenser le métabolisme de celui-ci (type 3).

Plusieurs spécialistes peuvent participer aux soins et au suivi des patients, y compris des pédiatres, endocrinologues, orthopédistes, chirurgiens orthopédiques, physiothérapeutes, ergothérapeutes, orthophonistes et dentistes.

Selon le moment du début du traitement, celui-ci pourrait inverser la majorité des manifestations cliniques à l'exception de la plupart des complications dentaires.

Les troubles dentaires nécessitent des soins spécialisés qui suivent la croissance et les besoins des patients. Le traitement aurait un impact limité sur la santé dentaire des patients.

Au début du traitement, une supplémentation en calcium est habituellement nécessaire afin de normaliser l'hormone parathyroïdienne et d'assurer une bonne minéralisation des os, et ainsi éviter les complications liées à l'hypocalcémie.

4 RACHITISME VITAMINO-DÉPENDANT DE TYPE 1

4.1 VDDR1A

4.1.1 Étiologie

Le rachitisme vitamino-dépendant de type 1A est une maladie autosomique récessive causée par des variants génétiques dans le gène *CYP27B1*, sur le chromosome 12q14.1 [Chinoy et Padidela, 2023]. Le cytochrome *CYP27B1* est responsable de l'hydroxylation de 25(OH)D en la forme active de la vitamine D, soit le 1,25(OH)₂D [Levine, 2020].

Le site principal de l'hydroxylation du 25(OH)D vers la 1,25(OH)₂D est le rein. Cependant, le *CYP27B1* est aussi exprimé dans les ostéoblastes, les chondrocytes, les kératinocytes et des cellules du système lymphohématopoïétique, ce qui suggère que le 1,25(OH)₂D pourrait jouer un rôle plus direct dans ces cellules.

4.1.2 Épidémiologie

Le VDDR1A est une maladie rare. Cependant, sa surprévalence à la naissance dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean est élevée (1 : 2 916), ce qui suggère un effet fondateur (section [4.1.6](#)) [De Braekeleer et Larochelle, 1991]. Un autre effet fondateur lié à la VDDR1A a été observé en Corée [Kim *et al.*, 2007]. Un variant a été identifié dans l'Est canadien (Acadie), mais il serait en fait un variant présent chez plusieurs ethnies [Glorieux et St-Arnaud, 2023; Labuda *et al.*, 1996; De Braekeleer et Larochelle, 1991].

4.1.3 Génétique de la maladie

Plus de 80 variants génétiques ont été identifiés dans le gène *CYP27B1* comme étant responsables du VDDR1A chez des patients [Glorieux et St-Arnaud, 2023].

La transmission de la maladie est autosomique récessive, et des hétérozygotes composés sont possibles. Les différents variants génétiques observés dans la population québécoise sont présentés dans la section [4.1.6](#).

4.1.4 Présentation clinique

En vieillissant, les enfants non traités présenteront des manifestations osseuses et dentaires telles que décrites précédemment (section [3.1.1](#)) [Glorieux et St-Arnaud, 2023; Levine, 2020]. Le cas échéant, sans les traitements appropriés, les patients pourraient avoir des malformations osseuses et une croissance moindre [Levine, 2020].

Historiquement, des patients sont décédés à la suite d'une hypocalcémie suivant un mauvais diagnostic ou une prise en charge trop tardive, mais ce ne serait plus le cas maintenant que les évaluations diagnostiques sont plus adéquates [Glorieux et St-Arnaud, 2023].

Selon la revue systématique de Dodamani et ses collaborateurs [2021], qui portait sur 151 patients présentés dans la littérature, les convulsions seraient les premières manifestations cliniques chez les patients de moins d'un an, alors que les retards du développement moteur seraient habituellement les premières présentations cliniques chez les patients de plus d'un an.

Moment de l'apparition des symptômes

Les nouveau-nés atteints de VDDR1A n'ont aucune présentation clinique ou biochimique de la maladie à la naissance [CRMR-CaP, 2024c].

Les premiers signes de la maladie se présenteraient entre 2 et 24 mois. Ils commencent principalement par de l'hypotonie, de l'irritabilité, des convulsions, de la tétanie et des retards de développement et de croissance [Glorieux et St-Arnaud, 2023; Dodamani *et al.*, 2021; Levine, 2020].

4.1.5 Modalités diagnostiques et thérapeutiques

Modalités diagnostiques

Les modalités diagnostiques décrites à la section [3.1.2](#) s'appliquent aux patients atteints de la VDDR1A.

Biochimiquement, les patients ont une hypocalcémie et une hypophosphatémie, une concentration faible (ou absente) de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ et une concentration normale ou élevée de $25(\text{OH})\text{D}$ [Glorieux et St-Arnaud, 2023; Levine, 2020].

Modalités thérapeutiques

Considérant l'inactivation de l'enzyme responsable de la synthèse de la forme active de la vitamine D, le traitement optimal consiste en l'administration orale de cette forme active, soit du calcitriol (Rocaltrol), à une dose physiologique. Cependant, le calcitriol a une courte demi-vie, et il doit donc être administré deux fois par jour. Une autre option, le 1α -cholécalficérol ou alfacalcidol (un-alpha), a une demi-vie plus longue et peut être administré une fois par jour [CRMR-CaP, 2024c; Chinoy et Padidela, 2023]. Le traitement du VDDR1A est un traitement à vie [Levine, 2020]. La dose de calcitriol doit être ajustée en fonction du développement du patient (poussées de croissance, grossesse) [Glorieux et St-Arnaud, 2023].

De plus, des suppléments de calcium doivent être administrés afin de prévenir l'hypocalcémie. Au début du traitement, les os peuvent avoir besoin d'une forte concentration de calcium (*hungry bone*) pour permettre leur reminéralisation. Une fois cette phase terminée, les doses de calcium peuvent être ajustées à la baisse [Chinoy et Padidela, 2023; Levine, 2020]. Comme pour le calcitriol, la supplémentation en calcium devrait être ajustée pour maintenir une concentration à des valeurs normales chez le patient. Si l'alimentation répond aux besoins du patient, le supplément en calcium peut ne pas être requis [CRMR-CaP, 2024c; Glorieux et St-Arnaud, 2023].

Efficacité du traitement

Le traitement au calcitriol a un effet rapide. La myopathie disparaît quelques jours après le début du traitement, et l'hypocalcémie, l'hyperparathyroïdisme et les complications osseuses observées sur les radiographies s'atténuent progressivement au cours des trois premiers mois de traitement [Glorieux et St-Arnaud, 2023; Edouard *et al.*, 2011]. Le retard de croissance peut persister un peu plus longtemps, mais les enfants dont le traitement a été amorcé avant la puberté rattrapent le retard sur leur courbe de croissance au cours des deux ans suivant le début du traitement [Glorieux et St-Arnaud, 2023; Dodamani *et al.*, 2021].

Une étude québécoise, par Édouard et ses collaborateurs [2011], a évalué l'impact du traitement chez différents patients, en employant comme seuil la puberté. Pour les patients qui ont commencé un traitement au calcitriol après la puberté, la majorité des symptômes se sont résorbés, y compris les troubles osseux, mais leur taille est demeurée inférieure comparativement à celle des patients qui ont commencé un traitement de calcitriol avant la puberté [Edouard *et al.*, 2011]. Le retard avant le début du traitement était dû, historiquement, à l'absence de traitement approuvé pour les cas de VDDR1A. De plus, aucune donnée sur le suivi du patient diagnostiqué avant l'apparition de symptômes n'est fournie, et aucune donnée sur la condition dentaire des patients n'est mentionnée [Edouard *et al.*, 2011]. Cette étude induit possiblement un biais historique; les patients ont reçu un diagnostic à la suite de leur présentation clinique et radiologique uniquement, et puisque plusieurs (18/39) patients n'ont pas reçu le traitement optimal au moment de leur prise en charge, ils ne représentent probablement pas la réalité actuelle des patients québécois.

Un groupe de chercheurs a révisé les données cliniques de patients québécois chez qui on avait diagnostiqué le VDDR1A [Fortin *et al.*, 2022]. L'étude mentionne un nouveau-né identifié à l'âge de 1 mois avant l'apparition de symptômes en raison de la présence d'un même diagnostic dans la famille immédiate, et à qui un traitement au calcitriol a été administré rapidement. Cet enfant, à l'âge de 14 mois, avait un profil métabolique osseux (calcium, phosphate inorganique, PTH, 25(OH)D, 1,25(OH)₂D) similaire à celui d'un enfant non atteint du même âge. L'étude ne mentionne pas d'autres paramètres de développement du patient en comparaison avec la normale attendue pour un enfant non atteint du même âge.

Aucune publication portant sur l'efficacité du traitement et le moment du début de son administration ainsi que sur les complications dentaires n'a été répertoriée.

Il n'est pas inhabituel que les patients subissent des épisodes d'hypercalcémie, ce qui peut engendrer des dépôts de calcium dans les tissus, principalement la cornée et les reins. Un suivi doit donc être effectué pour ces complications [Glorieux et St-Arnaud, 2023; Edouard *et al.*, 2011].

Dépistage néonatal

Un seul test de dépistage spécifique au rachitisme vitamino-dépendant a été repéré dans la littérature. Il relève d'un projet de recherche mené au Saguenay–Lac-Saint-Jean pour le dépistage du variant le plus prévalent dans cette région, le c.262delG du gène *CYP27B1* [Fortin *et al.*, 2022]. Ce test est effectué par réaction de polymérase en chaîne (PCR) TaqMan sur des cellules buccales prélevées chez les nouveau-nés.

Validation

La responsabilité du variant génétique c.262delG dans le gène *CYP27B1* dans les cas de VDDR1A dans la population du Saguenay–Lac-Saint-Jean a été confirmée à partir d'échantillons prélevés sur 13 enfants atteints et de 27 parents d'enfants atteints de VDDR1A, de la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean, qui n'avaient jamais été soumis à un test moléculaire [Fortin *et al.*, 2022]. Toutes les personnes soumises au test présentaient le variant c.262delG, de façon homozygote pour les patients, et hétérozygote pour les parents porteurs.

Le test a été validé avec 12 échantillons dont le génotype était connu. Les résultats obtenus par Fortin et ses collaborateurs [2022] concordaient avec les confirmations de génotype obtenues d'un laboratoire clinique certifié (Blueprint Genetics, en Finlande, ou GeneDx aux États-Unis).

Performance

Entre mai 2020 et juillet 2021, 2 000 nouveau-nés de la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean ont participé au dépistage néonatal dans le cadre d'une étude clinique ([Tableau 4](#)) [Fortin *et al.*, 2022]. Les résultats de cette étude indiquent une sensibilité et une spécificité de 100 %. Comme un seul variant était dépisté, il est possible que des enfants qui présentaient un autre génotype (hétérozygote composé, ou homozygote avec un autre variant génétique) n'aient pas été identifiés par le test. Ils pourraient cependant l'être en présence de symptômes éventuels qui apparaîtraient après la fin de l'étude.

Selon l'information obtenue, aucun faux négatif n'a été repéré parmi les nouveau-nés soumis à un dépistage du VDDR1 dans l'un des quatre hôpitaux du Saguenay–Lac-Saint-Jean.

Tableau 4 Résultats de l'étude clinique du dépistage néonatal du variant génétique c.262delG (*CYP27B1*)

Paramètre	Nombre de nouveau-nés
Nombre de familles contactées	2 073
Nouveau-nés évalués	2 000
Nouveau-nés avec un résultat de porteur	70
Nouveau-nés avec un résultat positif	1
Faux positif	0
Faux négatif	0

Efficacité du dépistage

L'étude publiée par Fortin et ses collaborateurs [2022] ne fait pas état du suivi de l'état de santé du seul patient dont le résultat du test était positif, et donc aucune évaluation de l'efficacité du dépistage n'était disponible. Aucun autre programme de dépistage néonatal n'inclut le VDDR1A, et par conséquent aucune publication sur l'efficacité du dépistage n'est disponible.

Les membres du comité consultatif ont mentionné que les enfants qui ont été pris en charge à la suite d'un diagnostic en situation présymptomatique (historique familial ou dépistage) n'ont pas eu d'hospitalisation et que leur prise en charge a été faite de façon ambulatoire. De plus, les patients n'ont pas besoin de supplémentation en calcium s'ils ont une alimentation équilibrée. Les quelques patients pris en charge en période présymptomatique ne présenteraient pas de problème dentaire sur leur dentition primaire.

4.1.6 Problématique de santé au Québec

Dans le cadre de leur étude, Fortin et ses collaborateurs [2022] ont effectué une revue des dossiers cliniques de 16 patients atteints de VDDR1A nés entre 1990 et 2020 au Québec. Quinze patients ont reçu leur diagnostic à la suite d'une manifestation clinique, en moyenne à l'âge de 13,8 +/- 5 mois (intervalle de 4 mois à 20 mois). Le 16^e patient a reçu un diagnostic à deux semaines, à la suite d'un diagnostic dans la famille immédiate [Fortin *et al.*, 2022]⁵. À la naissance, le poids et la grandeur des nouveau-nés étaient dans l'intervalle normal établi par l'Organisation mondiale de la santé. Au moment du diagnostic, les enfants étaient toujours dans l'intervalle normal pour le poids et la grandeur, mais à la limite inférieure normale de la courbe pour la grandeur pour la majorité d'entre eux. La raison principale pour commencer une évaluation clinique chez les enfants était un retard de développement (n = 8), un retard de croissance (n = 3), des fractures multiples (n = 2) et des convulsions (n = 1) [Fortin *et al.*, 2022].

Les membres du comité consultatif ont confirmé que les enfants sont le plus souvent orientés vers un spécialiste en raison de retards de développement.

Plusieurs cas de rachitisme vitamino-dépendant de type 1A ont été répertoriés au Québec par d'autres auteurs. Un effet fondateur a été suggéré pour la majorité des cas de VDDR1A pour les régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, Charlevoix et Haute-Côte-Nord [De Braekeleer et Laroche, 1991]. La prévalence de la maladie au Saguenay–Lac-Saint-Jean a été évaluée à 1/2 916 naissances, entre 1970 et 1987, et la fréquence de porteur de c.262delG à 1/27. Les auteurs de cette étude ont tout de même repéré

⁵ Selon les descriptions fournies par les auteurs, les bébés qui avaient reçu un diagnostic précoce dans l'étude d'Edouard et ses collaborateurs [2011] et de Fortin et ses collaborateurs [2022] ne seraient pas les mêmes.

4 couples de parents d'enfants atteints où l'un des deux parents n'était pas originaire du Saguenay–Lac-Saint-Jean. La mutation responsable de cette surprévalence, le c.262delG dans le gène *CYP27B1*, a initialement été repérée par Yoshida et ses collaborateurs [1998] chez trois familles canadiennes-françaises. Fortin et ses collaborateurs [2022] ont confirmé que ce variant génétique était responsable des cas de VDDR1A au Saguenay–Lac-Saint-Jean (section [4.1.6](#)). Le variant génétique c.262delG est le plus prévalent dans la littérature qui présente des données québécoises ([Tableau 5](#)).

Les membres du comité consultatif avaient des connaissances expérientielles uniquement avec des patients atteints de VDDR1A. Tous les cas répertoriés par les conseillers génétiques au Saguenay–Lac-Saint-Jean sont homozygotes pour le variant c.262delG.

Un second variant identifié au Québec est le c.1319_1325dup (Phe43Profs*24). Lors des premières études québécoises, il aurait été associé à un effet fondateur dans la population acadienne de l'Est du Canada [Yoshida *et al.*, 1998; Labuda *et al.*, 1996; De Braekeleer et Larochelle, 1991]. Le variant c.1319_1325dup est le deuxième plus identifié dans la littérature qui documente des patients québécois ([Tableau 5](#)). Cependant, des variants génétiques dans cette région du gène ont été identifiés chez plusieurs patients d'origine ethnique variée, et le c.1319_1325dup est l'un des variants génétiques les plus prévalents dans le monde [Glorieux et St-Arnaud, 2023].

D'autres variants ont aussi été identifiés au Québec dans le cadre de différents projets de recherche ([Tableau 5](#)). Wang et ses collaborateurs [1998] ont analysé le gène *CYP27B1* de plusieurs familles qui avaient un historique familial de VDDR1A, dont 20 familles québécoises et 5 venant de l'Est du Canada. Edouard et ses collaborateurs [2011] ont repéré les variants génétiques de 27 jeunes patients atteints du VDDR1A pris en charge par l'Hôpital Shriners pour enfants et par l'hôpital Sainte-Justine (Montréal, Qc), tout en indiquant l'origine des parents.

Tableau 5 Variants génétiques dans le gène *CYP27B1* repéré chez des patients québécois

Nucléotide*	Acide aminé	Sévérité ClinVar	Profil génétique du patient	Origine des patients	Références
c.217G>C‡	Gly73Arg	n.d.	1/27 hétérozygote composé avec Thr409Ile (c.1226C>T)	Espagnol	[Edouard <i>et al.</i> , 2011]
c.262delG	Val88Trpfs*71	Pathogénique	3 /4 patients homozygotes	Canadien-français	[Yoshida <i>et al.</i> , 1998]
			5/6 patients homozygotes (2 d'une même fratrie) 1/6 patient hétérozygote composé avec Arg389His (c.1166G>A)	Canadiens-français	[Wang <i>et al.</i> , 1998]
			18/27 patients homozygotes	Canadiens-français	[Edouard <i>et al.</i> , 2011]
			4/27 patients hétérozygotes composés avec Phe443Profs*24 (c.1319_1325dup)	Canadiens-français	
			1/27 patient hétérozygote composé avec Tyr413Cys (g.3311A>G)	Canadien français/ autochtone	
			16/16 patients homozygotes 27 parents porteurs (validation du test)	Saguenay–Lac-Saint-Jean	[Fortin <i>et al.</i> , 2022]
			1 homozygote/2 000 nouveau-nés soumis au dépistage (dépistage néonatal)	Saguenay–Lac-Saint-Jean	
c.403delC	Gln135Lysfs*24	n.d.	1/27 patient hétérozygote avec Arg492Pro (c.1475G>C)	Allemand	[Edouard <i>et al.</i> , 2011]
c.1166G>A	Arg389His	Probablement pathogénique / pathogénique	1 patient hétérozygote composé avec Val88Trpfs*71 (c.262delG)	Canadien-français	[Wang <i>et al.</i> , 1998]
c.1226C>T	Thr409Ile	Probablement pathogénique / pathogénique	1/27 patient hétérozygote composé avec Gly73Arg (c.217G>C)	Espagnol	[Edouard <i>et al.</i> , 2011]
c.1238A>G	Tyr413Cys	n.d.	1/27 patient hétérozygote composé avec Val88Trpfs*71 (c.262delG)	Canadien-français/ autochtone	[Edouard <i>et al.</i> , 2011]

Nucléotide*	Acide aminé	Sévérité ClinVar	Profil génétique du patient	Origine des patients	Références
c.1319_1325dup	Phe443Profs*24	Pathogénique	1/4 patient homozygote	Irlandais/Canadien-français	[Yoshida <i>et al.</i> , 1998]
			1/27 patient homozygote	Canadien-français	[Edouard <i>et al.</i> , 2011]
			4/27 patients hétérozygotes composés avec Val88Trpfs*71 (c.262delG)	Canadien-français	[Edouard <i>et al.</i> , 2011]
			1/27 patient hétérozygote composé avec Arg4453His (c.1358G>A)	Britannique	[Edouard <i>et al.</i> , 2011]
c.1475G>C	Arg492Pro	Probablement pathogénique / incertain	1/27 patient hétérozygote avec Gln135Lysfs*24 (g.1609delC)	Allemand	[Edouard <i>et al.</i> , 2011]

* Les numéros de nucléotides font référence à la séquence codante (CDS; base de données CDS du consensus NCBI CCDS8954.1) et sont numérotés à partir du site d'initiation de la traduction. Les mutations par remplacement d'acides aminés sont indiquées selon le numéro de codon. La nomenclature suit la nomenclature standard des mutations en diagnostic moléculaire.

†L'étude de Fortin et ses collaborateurs (2022) ne visait que l'identification du variant Val88Trpfs*71 (c.262delG) parmi les nouveau-nés du Saguenay–Lac-Saint-Jean.

‡La publication d'Edouard et ses collaborateurs ne rapportait pas la position dans la transcription. Le variant c.217G>C à une fréquence de porteur de 1/572 621 dans la population européenne non finlandaise (https://gnomad.broadinstitute.org/variant/12-57766176-C-G?dataset=gnomad_r4) (consulté 18 septembre 2024).

La prévalence de porteurs des variants génétiques peut aussi donner une indication quant à la présence de ces variants dans la population québécoise ([Tableau 6](#)). La base de données CARTaGENE a été consultée pour repérer les variants pathogéniques et probablement pathogéniques, selon ClinVar, dans la population québécoise. Celle-ci contient le séquençage complet du génome de 2 173 individus en santé, dont 1 755 sont d'origine canadienne-française [CARTaGENE, 2024]. Pour le variant connu pour être lié à l'effet fondateur, les données ont été obtenues de CARTaGENE pour la population originaire du Saguenay–Lac-Saint-Jean, comparativement à la population canadienne-française non originaire du Saguenay–Lac-Saint-Jean [CARTaGENE, 2024; Nelson *et al.*, 2018; Awadalla *et al.*, 2013].

Tableau 6 Variants génétiques dans le gène *CYP27B1* repérés chez individus porteurs québécois

Nucléotide	Acide aminé	Sévérité ClinVar	Profil génétique du patient	Origine des patients	Références
c.262delG	Val88Trpfs*71	Pathogénique	9/250 individus porteurs	Saguenay–Lac-Saint-Jean	[CARTaGENE, 2024]
			2/1 500 individus porteurs	Canadien-français*	[CARTaGENE, 2024] [†]
			70/2 000 individus porteurs (dépistage néonatal)	Saguenay–Lac-Saint-Jean	[Fortin <i>et al.</i> , 2022]
c.1166G>A	Arg389His	Probablement pathogénique/ pathogénique	1/1 756 individu porteur	Canadien-français	[CARTaGENE, 2024]
c.1319_1325dup	Phe443Profs*24	Pathogénique	2/1 754 individus porteurs	Canadien-français	[CARTaGENE, 2024]

*Personne d'origine canadienne-française dont les origines ne sont pas du Saguenay–Lac-Saint-Jean. L'origine des individus a été déterminée par similarité génétique en employant la méthodologie décrite ici : <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.07.06.548007v1>.

[†]Données extraites par les chercheurs de CARTaGENE.

4.2 VDDR1B

4.2.1 Étiologie

Le rachitisme vitamino-dépendant de type 1B (VDDR1B) est causé par des variants génétiques dans le gène *CYP2R1* sur le chromosome 11p15.2, qui encode un cytochrome avec une activité 25-hydroxylase [Sarathi *et al.*, 2024; Chinoy et Padidela, 2023]. Le cytochrome CYP2R1 est responsable de la première hydroxylation de la vitamine D vers le 25(OH)D dans le foie. Les variants génétiques compromettent l'activité de la protéine, et ainsi l'activation de la vitamine D

4.2.2 Épidémiologie

Le VDDR1B est une maladie très rare. Environ 50 cas seraient rapportés dans la littérature [Sarathi *et al.*, 2024]. Cependant, il pourrait y avoir plus de cas, mais qui n'ont pas reçu le diagnostic approprié et pourraient avoir été confondus avec du rachitisme nutritionnel, ou VDDR1A.

Une plus forte prévalence du VDDR1B serait observée dans les populations qui sont exposées à une forte dose de rayons ultraviolets (UV). Une hypothèse avancée serait que les variants génétiques, en ralentissant la synthèse de vitamine D active, auraient un effet protecteur contre une production trop importante de vitamine D due à une forte exposition aux rayons UV [Roizen et Levine, 2023].

4.2.3 Génétique de la maladie

La maladie serait transmise selon un mode autosomique récessif, mais elle pourrait avoir une présentation dose-dépendante (ou haploinsuffisance) où des patients avec seulement un allèle muté pourraient présenter des symptômes de moindre sévérité que les patients homozygotes pour un ou des variants [Sarathi *et al.*, 2024; Roizen et Levine, 2023].

Selon GnomAD⁶, une quinzaine de variants génétiques considérés comme pathogéniques ou potentiellement pathogéniques ont été identifiés. La fréquence de porteur est très rare pour la majorité d'entre eux.

Le variant c.296T>C (p.Leu99Pro) a été identifié de manière récurrente à travers les études. Cependant, sa prévalence est élevée principalement dans les populations afrodescendantes; elle est estimée à 1/131 par le projet GnomAD [gnomAD, 2024; Roizen et Levine, 2023]. Il aurait aussi observé que les personnes qui seraient hétérozygotes pour ce variant seraient plus susceptibles d'avoir une carence vitaminique [CRMR-CaP, 2024c].

4.2.4 Présentation clinique

La présentation clinique du VDDR1B est très similaire à celle du VDDR1A, mais elle peut être de sévérité moindre. Aussi, il est possible que les symptômes diminuent lorsque la puberté est atteinte [Roizen et Levine, 2023].

Moment de l'apparition des symptômes

Dans le cas du VDDR1B, l'apparition des symptômes est plus tardive que pour le VDDR1A [CRMR-CaP, 2024c].

⁶ <https://gnomad.broadinstitute.org/>

4.2.6 Modalités diagnostiques et thérapeutiques

Modalités diagnostiques

Les modalités diagnostiques décrites à la section [3.1.2](#) s'appliquent au diagnostic du VDDR1B.

Modalités thérapeutiques

Le traitement du VDDR1B consiste à administrer au patient une dose de vitamine D sous sa forme active (1,25(OH)₂D), le calcitriol, ou son précurseur qui ne peut être formé, le 25(OH)D ou le calcidiol [CRMR-CaP, 2024c; Chinoy et Padidela, 2023; Haffner *et al.*, 2022b]. Comme pour les patients atteints de VDDR1A, une supplémentation en calcium est nécessaire [Sarathi *et al.*, 2024].

Les personnes qui sont hétérozygotes pour un seul variant génétique pathogène, et qui présentent une concentration de 25(OH)D plus faible que souhaité, répondent positivement à l'administration d'un supplément de vitamine D (vitamine D₂ ou vitamine D₃) [Roizen et Levine, 2023].

Efficacité du traitement

Quelques patients auraient arrêté leur traitement à la fin de l'adolescence. Ces patients démontreraient une concentration de 25(OH)D indétectable, et une concentration normale de la forme active 1,25(OH)₂D. Ces résultats suggèrent que le traitement n'aurait pas besoin d'être poursuivi à l'âge adulte. Cependant, un suivi serait requis en cas de perte de minéralisation (ostéomalacie), de fracture ou de grossesse [CRMR-CaP, 2024c].

Dépistage néonatal

La revue de la littérature n'a pas permis d'identifier un dépistage néonatal du VDDR1B, ou de l'un des variants responsable du VDDR1B.

4.2.7 Problématique de santé au Québec

Aucune publication répertoriée ne rapporte de patients québécois spécifiquement. Les données de CARTaGENE ont identifié deux personnes hétérozygotes pour un variant probablement pathogénique (c.296T>C, p.Leu99Pro) [CARTaGENE, 2024]. Ces personnes sont d'origine haïtienne, une population faiblement représentée dans la base de données CARTaGENE, mais cela permet d'estimer un taux de porteur de 1/81 ([Tableau 7](#)). La base de données gnomAD confirme une prévalence élevée de ce variant génétique dans la population afro-américaine et africaine, avec une fréquence de porteur de 1 :131 (37 522 personnes évaluées) [gnomAD, 2024].

Tableau 7 Fréquence de porteur du variant c.296T>C, p.Leu99Pro) dans le gène *CYP2R1*

Origine	Fréquence de porteur (n porteur/total d'individus)	Référence
Canadien-français	0	[CARTaGENE, 2024]
Haïtien	1 :81 (2/163)	[CARTaGENE, 2024]
Marocain	0	[CARTaGENE, 2024]
Africaine/ Afro-américaine	1 :131 (2 86/37 522)	[gnomAD, 2024]
Moyenne-orientale	1 : 2 970 (1/2 970)	[gnomAD, 2024]
Autre	1 :3 472 (9/31 245)	[gnomAD, 2024]
Américains d'origine mixte	1 :3 749 (8/29 995)	[gnomAD, 2024]
Asiatique du Sud	1 :45 533 (1/45 533)	[gnomAD, 2024]
Européenne (non-finlandaise)	1 :98 315 (6/589 888)	[gnomAD, 2024]

En bref

VDDR1A

Le rachitisme vitamino-dépendant de type 1A (VDDR1A) est causé par des variants génétiques dans le gène *CYP27B1*. Plus de 80 variants génétiques ont été reconnus comme étant responsables de la maladie.

Les variants génétiques compromettent l'activité de l'enzyme responsable de la conversion du 25(OH)D en la forme active 1,25(OH)₂D.

La transmission du VDDR1A est héréditaire autosomique récessive, et des hétérozygotes composés sont aussi possibles.

Les symptômes apparaissent habituellement entre l'âge de 2 à 24 mois. Les symptômes incluent des retards de croissance, des retards de développement, des convulsions, des problèmes osseux et dentaires.

Le traitement habituel consiste en l'administration de la forme active de la vitamine D (calcitriol), ou en alfacalcidol (1(OH)D), accompagné d'une supplémentation en calcium.

Si le traitement commence avant la puberté, la grande majorité des symptômes se résorberont, à l'exception de la plupart des problèmes dentaires.

Dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean, une surprévalence du VDDR1A serait liée à un effet fondateur du variant c.262delG. Cet effet fondateur pourrait être présent dans les régions de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord.

Des patients québécois peuvent présenter des variants génétiques variés. L'étude de CARTaGENE a aussi identifié des porteurs sains dans la population canadienne-française (c.1319_1325dup, c.1166G>A et c.262delG).

VDDR1B

Le rachitisme vitamino-dépendant de type 1B (VDDR1B) est causé par des variants génétiques dans le gène *CYP2R1*. Une quinzaine de variants génétiques ont été reconnus comme responsables de la maladie.

Les variants génétiques compromettent l'activité de l'enzyme responsable de la conversion de la vitamine D vers le 25(OH)D, un précurseur de la forme active 1,25(OH)₂D.

La transmission du VDDR1B est héréditaire autosomique récessive. Cependant, des patients peuvent aussi être hétérozygotes, ce qui suggère un effet dose-dépendant ou une haploinsuffisance.

Un variant dans le gène *CYP2R1* (c.296T>C) est plus prévalent dans la population afrodescendante. Des individus d'origine afrodescendante au Québec sont porteurs de ce variant.

Les symptômes apparaissent plus tardivement que pour le VDDR1A et ils seraient souvent d'intensité moindre. Les symptômes incluent des retards de croissance, des convulsions, des problèmes osseux et dentaires.

Le traitement habituel consiste en l'administration de la forme active de la vitamine D (calcitriol), ou de calcidiol (25(OH)D), accompagnée, au besoin, d'une supplémentation en calcium.

Certains patients ont vu leur état de santé s'améliorer à la puberté et ont pu réduire ou cesser les traitements.

Dépistage néonatal

Un test de dépistage néonatal a été développé spécifiquement pour le variant c.262delG dans le gène *CYP27B1*, avec une très bonne performance chez les nouveau-nés du Saguenay–Lac-Saint-Jean.

Les nouveau-nés identifiés et qui ont pris un supplément de calcitriol avant l'apparition de symptômes ne présentent pas de problème dentaire sur leur dentition primaire, et ils n'ont aucune présentation clinique de la maladie.

Aucun autre dépistage néonatal du VDDR1B n'a été répertorié dans la littérature.

5 RACHITISME VITAMINO-DÉPENDANT DE TYPE 2

5.1 VDDR2A

5.1.1 Étiologie

Le rachitisme vitamino-dépendant de type 2A est causé par des variants génétiques pathogéniques dans le gène *VDR* encodant le récepteur de la vitamine D situé sur le chromosome 12q13.11 [Sarathi *et al.*, 2024; Chinoy et Padidela, 2023]. Le VDR est un récepteur nucléaire qui se dimérise avec le récepteur RXR afin d'activer la transcription [CRMR-CaP, 2024c].

5.1.2 Épidémiologie

Le VDDR2A est une maladie rare. Plus de cent patients ont été décrits dans la littérature [Malloy *et al.*, 2023]. Il ne semble pas y avoir d'indication qui suggère une prévalence plus élevée dans une population ou une sous-population.

5.1.3 Génétique de la maladie

Le VDDR2A est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive [Malloy *et al.*, 2023]. Les variants génétiques se trouvent dans le gène *VDR* situé sur le chromosome 12q13.11. Selon la base de données ClinVar [NIH, 2024], plus d'une vingtaine de variants génétiques ont été répertoriés comme étant responsables du VDDR2A. Les variants génétiques peuvent se trouver dans les domaines de liaison au ligand ou de liaison à l'ADN, ils peuvent affecter les interactions avec des coactivateurs ou causer une protéine tronquée ou non fonctionnelle [Malloy *et al.*, 2023]. De plus, il est possible que des patients aient un profil hétérozygote composé [Malloy *et al.*, 2023]. Bien que le VDDR2A soit considéré comme une maladie héréditaire autosomique récessive, au moins deux patients auraient des mutations dominantes négatives [Malloy *et al.*, 2023].

5.1.4 Présentation clinique

Les patients atteints de VDDR2A ont une présentation clinique similaire à celle observée chez les autres personnes atteintes de rachitisme vitamino-dépendant [Malloy *et al.*, 2023]. Une particularité du VDDR2A est l'alopécie observée chez certains patients. L'alopécie peut être partielle ou totale, et elle peut être un indicateur de la sévérité des variants génétiques en cause ainsi que de la réponse potentielle au traitement. Tous les patients qui ont des variants dans la région encodant pour le domaine de liaison à l'ADN présentent de l'alopécie, alors que seulement un tiers des patients qui ont une variation dans le domaine de liaison du ligand développent une alopécie [CRMR-CaP, 2024c].

Les patients atteints de VDDR2A peuvent aussi présenter des papules folliculaires. Dans de rares cas, de la surdité a aussi été détectée.

Environ la moitié des patients présentent des retards de croissance alors que de 10 à 15 % des patients présentent des anomalies dentaires et des pneumonies récurrentes [Sarathi *et al.*, 2024].

Des cas d'amélioration spontanée de l'état de santé de patients âgés de 7 et 15 ans, âge qui correspond à la puberté, ont été observés. Cela s'expliquerait par une adaptation à la faible absorption du calcium, et potentiellement par le rôle des hormones sexuelles. Cependant, aucune amélioration de l'alopécie n'a été rapportée [Malloy *et al.*, 2023].

Moment de l'apparition des symptômes

Les anomalies liées à l'hypocalcémie et à l'hypophosphatémie apparaissent au cours des premiers mois de vie [CRMR-CaP, 2024c]. Les anomalies squelettiques seraient quant à elles décelées après l'âge d'un an dans la majorité des cas [CRMR-CaP, 2024c; Sarathi *et al.*, 2024].

Dans les cas plus sévères, l'alopécie est présente dès la naissance, ou au cours des premiers mois de vie [Malloy *et al.*, 2023].

5.1.5 Modalités diagnostiques et thérapeutiques

Modalités diagnostiques

Les modalités diagnostiques décrites dans la section [3.1.2](#) s'appliquent au VDDR2A. L'alopécie, bien que non spécifique au VDDR2A, est une présentation clinique qui, combinée aux autres manifestations cliniques, peut guider le clinicien vers un diagnostic et donner des indices quant à la prise en charge. Une concentration élevée de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ est aussi un bon indicateur pour différencier le VDDR2A des autres cas de rachitisme vitamino-dépendant [Malloy *et al.*, 2023].

Modalités thérapeutiques

Le traitement recommandé pour les patients atteints d'une forme modérée, donc qui ne présentent pas d'alopécie, varie considérablement entre les études. Le but du traitement est de maintenir une concentration élevée de vitamine D active ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$). Donc, tous les agents thérapeutiques, ou précurseurs de la forme active, peuvent être administrés en dose élevée (Calcitriol, alfacalcidol, calcidiol). [CRMR-CaP, 2024c; Chinoy et Padidela, 2023] [Sarathi *et al.*, 2024; Levine, 2020]. Pour ces patients, de fortes doses de calcium devront être administrées par intraveineuse durant quelques semaines afin de guérir les symptômes de rachitisme. Le calcium est accompagné de doses élevées de vitamine D [CRMR-CaP, 2024c; Chinoy et Padidela, 2023]. Lorsque les concentrations de PTH, de phosphatases alcalines et de calcium urinaire sont normalisées, les perfusions peuvent être espacées ou, dans certains cas, remplacées par des doses orales [CRMR-CaP, 2024c].

Dans les cas de patients atteints d'alopecie, environ la moitié d'entre eux seraient résistants à l'administration orale de vitamine D, quelle que soit la dose. Cela peut être observé particulièrement chez les enfants en croissance [CRMR-CaP, 2024c]. Pour l'autre moitié des patients qui ont une alopecie, il est recommandé d'administrer le calcitriol à dose élevée [CRMR-CaP, 2024c].

Efficacité du traitement

La réponse au traitement dépend de l'activité résiduelle du récepteur VDR. Le traitement, même s'il permet de normaliser les différents paramètres biochimiques chez le patient, ne permettra pas de faire disparaître les symptômes de l'alopecie [Chinoy et Padidela, 2023]. Certains patients ont observé une amélioration de leurs symptômes après la puberté et ont pu réduire les doses administrées selon leur plan thérapeutique [Chinoy et Padidela, 2023; Haffner *et al.*, 2022b].

Dépistage néonatal

Aucun test de dépistage néonatal n'a été répertorié dans la littérature. Des tests prénataux seraient possibles pour les familles qui ont une histoire familiale de VDDR2A. Ces tests permettraient d'entreprendre un traitement avant qu'un défaut de minéralisation des os et qu'un rachitisme ne se développent [Malloy *et al.*, 2023].

5.1.6 Problématique de santé au Québec

La littérature recensée ne rapporte aucun cas ou variant génétique propre au contexte québécois.

Aucun variant génétique pathogénique ou probablement pathogénique n'a été trouvé dans la base de données québécoise CARTaGENE [CARTaGENE, 2024].

5.2 VDDR2B

5.2.1 Étiologie

Les patients atteints de rachitisme vitamino-dépendant de type 2B (VDDR2B) ont une présentation clinique similaire à celle des patients atteints du VDDR2A, mais il n'y a aucun variant génétique dans le gène *VDR*. Leur récepteur serait capable de s'associer à la forme active de la vitamine D, mais il ne serait pas capable d'agir en tant que facteur de transcription dans le noyau cellulaire [Sarathi *et al.*, 2024].

5.2.2 Épidémiologie

VDDR2B n'est pas encore très bien défini.

5.2.3 Génétique de la maladie

Le gène responsable du VDDR2B n'a pas été identifié. Il a été suggéré qu'une expression anormale d'une protéine de liaison aux éléments de réponse hormonale interagissant avec le VDR pourrait être en cause [Malloy *et al.*, 2023]. Certaines publications suspectent le gène *HNRNPC*, codant pour la ribonucléoprotéine nucléaire hétérogène C, d'être impliqué [Haffner *et al.*, 2022a]. Pour l'instant, aucun variant génétique n'est répertorié dans la base de données ClinVar [NIH, 2024].

5.2.4 Présentation clinique

La présentation clinique des patients atteints de VDDR2B est très similaire à celle des patients atteints de VDDR2A.

5.2.5 Modalités diagnostiques et thérapeutiques

L'approche diagnostique décrite à la section [3.1.2](#) s'applique au VDDR2B. Cependant, la confirmation génétique ne peut être faite directement, puisqu'aucun gène n'a été identifié.

En attendant de mieux comprendre le VDDR2B, la prise en charge thérapeutique est la même que celle du VDDR2A, soit une dose élevée de calcitriol, ou d'alfacalcidol, et une dose élevée de calcium [CRMR-CaP, 2024c; Chinoy et Padidela, 2023].

5.2.6 Dépistage néonatal

Aucun test de dépistage néonatal du VDDR2B n'a été rapporté dans la littérature.

5.2.7 Problématique de santé au Québec

La littérature ne rapporte pas de données spécifiques au contexte québécois. Comme aucun gène n'a été identifié dans la littérature, il est impossible de déterminer si des variants sont responsables du VDDR2B, et aucune recherche n'a été trouvée dans la banque de données CARTaGENE.

En bref

VDDR2A

Le rachitisme vitamino-dépendant de type 2A (VDDR2A) est causé par des variants génétiques dans le gène *VDR*. Une vingtaine de variants génétiques ont été reconnus comme étant responsables de la maladie.

Les variants génétiques compromettent l'activité du récepteur de la vitamine D.

La transmission du VDDR2A est héréditaire autosomique récessive, et des hétérozygotes composés sont aussi possibles. Quelques cas de patients hétérozygotes ont aussi été rapportés.

Les symptômes incluent des retards de croissance, des convulsions, des problèmes osseux et dentaires. Environ la moitié des patients présentent une alopecie.

L'alopecie est présente à la naissance ou au cours des premiers mois de vie et elle peut être un indicateur d'une résistance au traitement.

Le traitement habituel consiste en l'administration de vitamine D (forme native ou active) en dose élevée, accompagnée d'une forte supplémentation en calcium.

Certains patients observent une amélioration de leur état de santé à la puberté.

La littérature recensée ne rapporte aucun cas ou variant génétique propre au contexte québécois.

VDDR2B

Le rachitisme vitamino-dépendant 2B (VDDR2B) n'est pas encore très bien défini dans la littérature.

Le gène impliqué dans le VDDR2B n'a pas été confirmé.

La présentation clinique des patients atteints de VDDR2B est similaire à celle des patients atteints de VDDR2A.

Dépistage néonatal

Aucun dépistage néonatal du VDDR2A ou du VDDR2B n'a été répertorié dans la littérature.

6 RACHITISME VITAMINO-DÉPENDANT DE TYPE 3

6.1 VDDR3

6.1.1 Étiologie

Le rachitisme vitamino-dépendant de type 3 est une maladie à transmission autosomique dominante qui serait causée par des variants génétiques dans le gène *CYP3A4* situé sur le chromosome 7q22.1 [Sarathi *et al.*, 2024; Chinoy et Padidela, 2023]. Le cytochrome CYP3A4 serait l'une des enzymes responsables du métabolisme et de l'inactivation de la forme active de la vitamine D, le 1,25(OH)₂D. Bien que le CYP3A4 soit exprimé en grande quantité dans le foie, son affinité pour 1,25(OH)₂D serait faible en temps normal [CRMR-CaP, 2024c]. Un autre cytochrome, dans les reins, aurait une affinité plus forte pour 1,25(OH)₂D [CRMR-CaP, 2024c]. Cependant, les variants génétiques dans CYP3A4 augmenteraient l'affinité de celui-ci pour le 1,25(OH)₂D et en déséquilibreraient l'élimination.

Les variants génétiques responsables du VDDR3 ne toucheraient que le métabolisme de la vitamine D, et ils n'auraient pas d'impact sur les autres substrats de CYP3A4 [Sarathi *et al.*, 2024]. Cependant, l'administration de substrats de l'enzyme CYP3A4, comme la rifampicine, la carbamazépine et le phénobarbital, peut induire une ostéomalacie d'origine médicamenteuse [Chinoy et Padidela, 2023].

6.1.2 Épidémiologie

Le VDDR3 est une maladie extrêmement rare. Des patients atteints répartis dans seulement trois familles ont été décrits dans la littérature à ce jour [CRMR-CaP, 2024c; Sarathi *et al.*, 2024].

6.1.3 Génétique de la maladie

Le VDDR3 est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante [Roizen et Levine, 2023]. Les trois familles connues dans la littérature n'ont aucun lien héréditaire entre elles, mais elles exprimeraient le même variant génétique, soit le c.902T>C (p.Iso301Thr) de manière hétérozygote [CRMR-CaP, 2024c].

6.1.4 Présentation clinique

La présentation clinique de la maladie est similaire à celle des autres types de rachitisme vitamino-dépendant. Dans les quelques cas cliniques rapportés dans la littérature, on note l'apparition de symptômes avant l'âge de deux ans, des jambes courbées, un retard de développement de la marche, des signes radiologiques de la maladie et un retard de croissance [Roizen et Levine, 2023].

6.1.5 Modalités diagnostiques et thérapeutiques

Les modalités diagnostiques décrites à la section [3.1.2](#) s'appliquent au diagnostic du VDDR3.

Le traitement du VDDR3 est une dose supraphysiologique de vitamine D ou de calcitriol ou d'alfacalcidol, et une supplémentation en calcium [CRMR-CaP, 2024c; Chinoy et Padidela, 2023].

6.1.6 Dépistage néonatal

Aucun test de dépistage néonatal pour le VDDR3 n'a été rapporté dans la littérature.

6.1.7 Problématique de santé au Québec

La littérature recensée ne rapporte aucun cas ou variant génétique propre au contexte québécois ou canadien.

Aucun variant génétique pathogénique ou probablement pathogénique n'a été repéré dans la base de données québécoise CARTaGENE [CARTaGENE, 2024].

En bref

Le rachitisme vitamino-dépendant de type 3 (VDDR3) est causé par des variants génétiques dans le gène *CYP3A4*. Un variant génétique a été reconnu comme étant responsable de la maladie.

Seulement trois familles auraient été répertoriées dans la littérature avec des membres atteints du VDDR3.

Les variants génétiques compromettent l'activité de l'enzyme responsable de la dégradation de la forme active de la vitamine D (1,25(OH)₂D).

La transmission du VDDR3 est héréditaire autosomique dominante.

Le diagnostic du rachitisme vitamino-dépendant est basé sur un examen physique et radiologique, des tests biochimiques sanguin et urinaire et une confirmation moléculaire.

Le traitement habituel consiste en l'administration de doses élevées de vitamine native, ou de la forme active de la vitamine D (calcitriol), ou de l'un de ses précurseurs. Une supplémentation en calcium est aussi requise.

Aucun variant génétique pathogénique ou probablement pathogénique n'a été repéré dans la base de données québécoise CARTaGENE.

Dépistage néonatal

Aucun test de dépistage néonatal du VDDR3 n'a été répertorié dans la littérature.

7 ENJEUX DU DÉPISTAGE NÉONATAL DU RACHITISME VITAMINO-DÉPENDANT

Dans le cadre de travaux sur l'ajout de nouvelles erreurs innées du métabolisme au Programme québécois de dépistage néonatal sanguin, l'INESSS a publié un document traitant de différents enjeux et impacts du dépistage néonatal. Le document abordait le contexte social et les enjeux populationnels, la communication avec les parents avant le test et, lors de l'annonce d'un résultat positif, l'anxiété parentale, l'impact d'un résultat faux positif et la stigmatisation [INESSS, 2020]. Le document incluait aussi la perspective citoyenne et celle des patients, parents et proche aidants [INESSS, 2020]. De plus, dans le cadre des travaux sur les offres de tests de porteur, une revue de la littérature et une consultation ont été effectuées sur des sujets tels que l'équité dans les offres de test et le statut de porteur [INESSS, 2024c]. Si des enjeux plus spécifiques au dépistage du rachitisme vitamino-dépendant sont relevés, ils sont présentés dans les sections ci-dessous.

7.1 Santé buccodentaire et impact psychosocial

Le rachitisme vitamino-dépendant compromet la santé buccodentaire des patients qui en sont atteints. Selon la sévérité de l'atteinte et le moment de la prise en charge, les dents temporaires (ou primaires) et la dentition adulte peuvent être touchées. Bien qu'une prise en charge par un dentiste spécialisé puisse réduire la douleur et les risques de caries, les troubles dentaires peuvent tout de même avoir des impacts importants sur la qualité de vie des patients.

Par exemple, selon l'information recueillie dans le cadre des travaux, un enfant qui perd ses incisives avant pourrait développer des troubles du langage qui pourraient avoir un impact sur son intégration sociale à la garderie et à l'école.

La coloration jaune des dents peut provoquer des jugements de la part des autres et compromettre la confiance et l'intégration des enfants atteints. L'esthétisme de la dentition des patients fait en sorte que la majorité de ceux-ci s'abstiendront de sourire.

Des patients peuvent aussi se limiter dans la pratique de sports par peur de coups ou de chutes qui pourraient endommager leur dentition.

Les membres du comité consultatif ont précisé que les troubles buccodentaires sont la principale source de plainte des patients adultes.

7.2 Errance diagnostique

Plusieurs publications font état d'une possible errance diagnostique pour les patients atteints de rachitisme vitamino-dépendant qui reçoivent *a priori* un diagnostic de rachitisme par carence nutritionnelle.

Selon l'information obtenue, il n'y aurait pas d'errance diagnostique dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean où la prévalence est plus élevée. Cependant, à l'extérieur de cette région, il est possible que le rachitisme vitamino-dépendant soit omis du diagnostic différentiel en cas de symptômes potentiellement liés au rachitisme. Par exemple, il y aurait eu des cas de suspicion de maltraitance chez des patients qui présentaient des fractures, ou des enfants qui avaient des convulsions, admis en neurologie où un bilan calcique n'est pas nécessairement inclus dans l'investigation diagnostique.

Du point de vue dentaire, le rachitisme vitamino-dépendant peut être confondu avec l'amélogenèse imparfaite.

7.3 Identification du statut de porteur

La technologie TaqMan proposée pour le dépistage néonatal du variant c.262delG dans le gène *CYP27B1* est une technologie qui peut mener à l'identification de nouveau-nés porteurs d'un variant génétique. Un porteur est un individu hétérozygote pour un variant génétique pathogène associé à une maladie généralement transmise selon un mode récessif. Un individu porteur ne présente généralement pas de symptômes de la maladie, mais il peut transmettre le variant génétique à sa descendance. Dans le cas du VDDR1A, il ne semble pas y avoir de conséquence sur la santé associée au statut de porteur alors que, pour d'autres types de rachitisme vitamino-dépendant, les individus porteurs pourraient avoir des prédispositions à des concentrations plus faibles de vitamine D active. Advenant le développement de tests de dépistage néonatal pour d'autres types de rachitisme vitamino-dépendant, le dévoilement du statut de porteur devra être envisagé.

Le dévoilement du statut de porteur à la suite d'un test de dépistage néonatal peut soulever des questions éthiques. Au Québec, le statut de porteur déterminé à la suite d'un dépistage néonatal n'est pas révélé aux parents de l'enfant. Actuellement, seul le dépistage des anomalies de l'hémoglobine génère des résultats de porteur. L'information sur le statut de porteur peut en tout temps être demandée par le médecin traitant de l'enfant, ou par ses parents via un formulaire à soumettre. L'enfant peut lui-même demander son statut de porteur à partir de l'âge de 14 ans. Lors des consultations faites dans le cadre de l'évaluation des tests destinés à déterminer le statut de porteur, il a cependant été mentionné que la possibilité de connaître le statut de porteur pour les anomalies de l'hémoglobine n'était pas très connue par la population concernée. De plus, il est possible, pour certains individus, de ne pas connaître leurs origines et, par

conséquent, ne pas connaître leur risque d'être porteurs d'un variant génétique [INESSS, 2024c].

Le fait de connaître le statut de porteur d'un nouveau-né permettrait aux parents d'entreprendre des évaluations génétiques afin de clarifier leur profil génétique en prévision de grossesses futures. Cependant, cela ne respecterait pas l'autonomie de l'enfant à connaître, ou non, son statut [Taylor-Phillips *et al.*, 2014]. De plus, des professionnels qui ont participé à une étude sur le sujet ont mentionné la différence entre un résultat obtenu à la suite d'un examen médical, dans un processus d'évaluation diagnostique chez un enfant malade, et un résultat obtenu à la suite d'un test de dépistage chez un nouveau-né en santé [Taylor-Phillips *et al.*, 2014].

Dans le cadre de l'étude clinique sur le dépistage néonatal du VDDR1A au Saguenay–Lac-Saint-Jean, les professionnels de la santé ou les parents avaient la possibilité de demander le statut de porteur de leur nouveau-né. À la connaissance des membres du comité consultatif, aucune demande n'avait été faite à ce sujet.

7.4 Aspects éthiques

7.4.1 Équité et sous-population

Selon la littérature recensée, il existe seulement un test de dépistage néonatal lié au rachitisme, et celui-ci cible spécifiquement le variant c.262delG qui est associé à une surprévalence de VDDR1A au Saguenay–Lac-Saint-Jean [Fortin *et al.*, 2022]. L'effet fondateur serait aussi présent dans les régions de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord [Labuda *et al.*, 1996; De Braekeleer et Larochelle, 1991]. Le variant c.262delG du gène *CYP27B1* est prédominant dans les études traitant des patients québécois atteints de VDDR1A, mais d'autres variants ont été identifiés par les différentes études consultées (Tableaux 5 et 6).

Il existe par ailleurs au Québec d'autres types de rachitisme vitamino-dépendant non dépistables. Dans le cas du VDDR1B, par exemple, une autre sous-population semble présenter une fréquence du statut de porteur plus élevée que la population générale. Les personnes qui ont des origines africaines ou haïtiennes présentent en effet un taux de porteur entre 1/81 et 1/131 pour le variant génétique c.296T>C dans le gène *CYP2R1* [CARTaGENE, 2024; gnomAD, 2024]. Cependant, aucun test de dépistage néonatal n'est disponible pour ce variant.

Les principes d'équité lors du dépistage d'un seul variant ont été abordés lors des travaux de l'INESSS sur l'ajout de nouveaux variants génétiques à l'offre de tests de porteur pour quatre maladies héréditaires récessives chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord⁷ [INESSS, 2024a; 2024c; 2024d]. De plus, cette offre de tests est disponible à l'extérieur des régions avec effet fondateur pour les personnes qui ont un grand-parent originaire des régions visées.

Le PQDNS offre déjà, à tous les nouveau-nés du Québec, le dépistage de maladies qui ont une prévalence plus élevée dans certaines sous-populations : les anomalies de l'hémoglobine et la tyrosinémie de type 1. Les anomalies de l'hémoglobine, ou anémie falciforme, sont plus prévalentes chez les personnes originaires des Caraïbes, de l'Afrique, de la Méditerranée, du Moyen-Orient et de certaines régions de l'Inde et de l'Amérique du Sud⁸. La tyrosinémie de type 1, quant à elle, est plus prévalente dans la population originaire du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord, avec une prévalence dans cette région de 1 :1 846, alors qu'au niveau provincial elle serait d'environ 1 sur 20 000 [Giguere et Berthier, 2017].

Méconnaissance du niveau de risque

Le variant c.262delG dans le gène *CYP27B1* présente une forte prévalence dans la population du Saguenay–Lac-Saint-Jean, avec une fréquence de porteur d'environ 1/27 [Fortin et al., 2022; De Braekeleer et Larochelle, 1991]. Cela représente environ une naissance par an à une naissance tous les deux ans d'un nouveau-né atteint de VDDR1A au Saguenay–Lac-Saint-Jean.

Les membres du comité consultatif ont mentionné que certains patients atteints de VDDR1A ne résidaient pas dans les régions soumises à l'effet fondateur, mais la majorité de ces patients avaient des liens familiaux avec les régions soumises à l'effet fondateur.

Dans le cadre de l'offre de tests de porteur ou lors d'un dépistage en cascade dans les familles de patients atteints d'une maladie associée à l'effet fondateur, il n'est pas rare que les professionnels de la santé contactent des individus porteurs, mais qui résident à l'extérieur des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix ou de la Haute-Côte-Nord.

⁷ L'offre de tests de porteur pour les maladies héréditaires autosomiques récessives chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord est aussi disponible pour les personnes qui vivent à l'extérieur des régions ciblées : <https://www.quebec.ca/sante/conseils-et-prevention/depistage-et-offre-de-tests-de-porteur/offre-tests-porteur-maladies-hereditaires-autosomiques-recessives>.

⁸ <https://www.chusj.org/fr/soins-services/A/Anemie-falciforme-drepanocytose/What-is-sickle-cell-disease>.

Lors des consultations tenues dans le cadre des travaux sur l'ajout de deux maladies à l'offre de test de porteur pour quatre maladies héréditaires récessives chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord, la connaissance des origines a été abordée. Plusieurs personnes consultées ont mentionné ne pas connaître leur origine, et par le fait même les possibilités d'effet fondateur [INESSS, 2024c]. Dans ce cas, il est difficile pour ces personnes de demander les tests appropriés. Le PQDNS, par son universalité, offre le dépistage à tous les bébés qui naissent au Québec, quels que soient leurs risques et origines [MSSS, 2025].

Les membres du comité consultatif ont signalé que le dépistage du variant génétique c.262delG dans le gène CYP27B1 continuait d'être fait dans les quatre hôpitaux du Saguenay–Lac-Saint-Jean, en application d'une ordonnance collective. Cependant, le dépistage n'est pas fait dans les autres régions soumises à un effet fondateur (Charlevoix et Haute-Côte-Nord).

7.4.2 Enjeux liés aux tests génétiques

Comme mentionné dans un document précédent [INESSS, 2021b], l'utilisation de l'ADN dans des tests de dépistage peut susciter des craintes chez le public. Des préoccupations portent notamment sur l'entreposage des échantillons d'ADN et des données génétiques, et sur l'impact que peut avoir le fait de connaître un statut de santé sur une possible discrimination [Esquerda *et al.*, 2021; Howell, 2021; INESSS, 2021b; Dayno, 2020]. Le test de dépistage néonatal développé par Fortin et ses collaborateurs [2022] pour le variant c.262delG dans le gène *CYP27B1* utilise la technologie TaqMan, qui est une forme de PCR quantitative (réaction en chaîne par polymérase) [Fortin *et al.*, 2022]. Ce type de test n'implique pas le séquençage complet d'un gène ou d'un génome. Au Canada, une loi protège par ailleurs les individus contre la discrimination génétique.

Performance des tests génétiques et faux sentiment de sécurité

Les tests génétiques ont une bonne performance et il ne semble pas y avoir d'ambiguïté concernant le phénotype des patients homozygotes pour le variant c.262delG dans le gène *CYP27B1*. Cependant, les patients hétérozygotes composés, avec un allèle c.262delG, seraient reconnus comme porteurs, et ils ne seraient pas informés de leur état. Ceux qui expriment d'autres variants génétiques pathogéniques de façon homozygote ou hétérozygote composé ne seraient pas détectés par le test. Dans ces cas, le diagnostic serait établi à la suite de manifestations cliniques du VDDR1A. Les tests basés sur des évaluations génétiques ont habituellement une excellente performance. Cependant, de rares cas de faux négatifs peuvent survenir. Un faux sentiment de sécurité peut être donc être associé à un programme de dépistage auquel participe une population [Zimmermann *et al.*, 2019].

Diversité de variants génétiques

Les membres du comité consultatif ont mentionné que le variant c.262delG est principalement présent dans la population du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord, mais qu’il semble aussi présent à l’extérieur de ces régions comme l’a observé l’étude de CARTaGENE [CARTaGENE, 2024; Nelson et al., 2018; Awadalla et al., 2013]. Selon CARTaGENE, au moins deux autres variants de VDDR1A auraient été détectés au Québec. Il serait intéressant, selon les membres du comité consultatif, de les inclure si le dépistage néonatal était mis en application.

Il serait important, selon eux, d’être transparent envers les familles qui participeraient au dépistage néonatal, puisque le dépistage n’inclurait que quelques variants pour un type de rachitisme vitamino-dépendant. Les membres du comité consultatif soulignent par ailleurs qu’il serait important que les professionnels de la santé restent à l’affût des symptômes de rachitisme vitamino-dépendant pour identifier des patients atteints de types qui ne seraient pas inclus dans le dépistage néonatal, ou pour lesquels un génotype de VDDR1A autre ne serait pas dépisté.

7.5 Acceptabilité du dépistage néonatal

La revue de la littérature et les consultations menées par l’INESSS dans le cadre de l’évaluation du dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme ont démontré une très grande acceptabilité du dépistage néonatal par la population, les patients, les parents et les proches aidants. Ceux-ci n’ont pas perçu spontanément les désavantages possibles du dépistage, mais ils ont mentionné que le fait de connaître le diagnostic était un réel avantage qui donne aux parents un pouvoir d’action et permet de progresser en matière de la connaissance de la maladie [INESSS, 2020]. Les citoyens, de leur côté, ont mentionné que le dépistage devait mener à une amélioration du pronostic. Cette grande acceptabilité a aussi été démontrée plus spécifiquement lors de l’étude clinique de Fortin et ses collaborateurs [2022] pour le dépistage néonatal du variant c.262delG, dans le gène *CYP27B1* (section [4.1.6](#)).

Le manque d’accompagnement et le besoin d’échanger avec d’autres familles ont été cités par plusieurs comme des besoins non comblés dans le cadre des consultations sur le dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme [INESSS, 2024c].

Selon les membres du comité consultatif, une meilleure sensibilisation et formation des professionnels de la santé, y compris des dentistes, serait requise au regard du rachitisme, puisque la maladie est encore méconnue à l'extérieur des régions soumises à un effet fondateur. Cela s'alignerait avec un objectif du plan d'action ministériel pour les maladies rares, soit d'améliorer la formation chez les cliniciens et les professionnels de la santé [MSSS, 2023]. Il serait également important de bien identifier les professionnels qui devraient être responsables de la prise en charge des enfants qui recevraient un résultat positif au dépistage néonatal.

7.5.1 Acceptabilité du test de dépistage néonatal du rachitisme vitamino-dépendant de type 1A

À la suite de l'étude clinique portant sur le test de dépistage néonatal du variant génétique c.262delG dans le gène *CYP27B1*, résultant d'un effet fondateur au Saguenay–Lac-Saint-Jean pour le VDDR1, les parents des nouveau-nés participants avaient la possibilité de répondre à un questionnaire de satisfaction [Fortin *et al.*, 2022]. Au total, des 2 167 naissances dans un des quatre établissements participants (CIUSSS-SLSJ : hôpital de Chicoutimi, Hôpital d'Alma, Hôpital de Roberval, Hôpital de Dolbeau), 94 familles n'ont pu être contactées pour obtenir leur consentement au test de dépistage néonatal, et 73 ont refusé de participer, soit par manque d'intérêt ou parce qu'elles n'avaient pas de liens familiaux avec la population du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix ou de la Haute-Côte-Nord. Le taux de participation au dépistage a donc été de 92 %.

Sur les 2 000 familles qui ont participé au dépistage, 336 individus ont répondu au questionnaire en ligne. La répartition selon le sexe était de 80 hommes, 216 femmes et 40 autres. Le taux de réponse augmentait aussi selon le niveau de scolarité complété, soit 11,9 % des répondants qui n'avaient pas complété leurs études secondaires, 24,4 % qui avaient complété leurs études secondaires, 27,7 % qui avaient terminé des études de niveau collégial et 36,0 % qui avaient obtenu un diplôme de niveau universitaire. Plus de 80 % des répondants avaient au moins un grand-parent originaire du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix ou de la Haute-Côte-Nord.

Au total, 93,7 % des répondants ont déclaré que le dépistage néonatal du VDDR1A est utile ou essentiel, et 96,1 % des répondants recommanderaient probablement ou certainement le dépistage néonatal à leur entourage qui aura un bébé. Finalement, 97,0 % des répondants estiment que le dépistage néonatal du VDDR1A devrait être offert à tous les nouveau-nés qui ont au moins un grand-parent originaire des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord.

L'étude ne précise pas clairement si la question mentionnait que le dépistage était pour un seul variant responsable d'un type de rachitisme vitamino-dépendant. De plus, la

publication n'indique pas les différentes informations qui ont été communiquées aux parents avant leur consentement éclairé et avant de répondre au questionnaire.

Selon les membres du comité consultatif, la population du Saguenay–Lac-Saint-Jean est plus sensibilisée aux maladies génétiques rares, ce qui peut expliquer la forte acceptabilité du dépistage néonatal de maladies héréditaires

7.6 Dépistage néonatal élargi

De plus en plus de projets pilotes et d'études cliniques de dépistage néonatal élargi utilisent le séquençage du génome. Dans la majorité de ces projets, plusieurs centaines de gènes liés à des maladies ont été sélectionnés. Les critères de sélection varient entre les différents projets, mais essentiellement ce sont des maladies sévères qui se déclarent durant la petite enfance, pour lesquelles un traitement ou une prise en charge rapide est nécessaire. Un inventaire de ces projets, et l'inclusion des différents types de rachitisme vitamino-dépendant, a été réalisé. Le [tableau 8](#) présente les projets pour lesquels la liste de gènes inclus dans le dépistage néonatal était précisée. Certains projets incluent le dépistage du VDDR1A, du VDDR1B ou du VDDR2A, alors qu'aucun projet n'incluait le dépistage du VDDR3. Par ailleurs, le gène impliqué dans le VDDR2B n'a pas encore été confirmé. Aucun de ces projets n'a encore été introduit dans les programmes officiels de dépistage néonatal.

Tableau 8 Inclusion du rachitisme vitamino-dépendant dans les projets de dépistage néonatal élargi par séquençage du génome

Projet Pays (région)	Nombre de maladies incluses Critère de sélection	Rachitisme vitamino-dépendant			Références
		VDDR1A (CYP27B1)	VDDR1B (CYP2R1)	VDDR2A (VDR)	
BabySeq2 États-Unis (Massachusetts, New York, Alabama)	>1 000 maladies Maladies nécessitant des soins médicaux durant l'enfance ou pouvant compromettre la santé des parents	non	non	non	https://www.genomes2people.org/research/babyseq/
BeginNGS États-Unis (Californie)	~400 maladies Maladies pédiatriques pour lesquelles une intervention médicale est possible	non	non	non	https://radygenomics.org/begin-ngs-newborn-sequencing/
EarlyCheck États-Unis (Caroline du Nord)	Groupe 1 : ~230 maladies Maladies rares qui bénéficient d'un traitement précoce Groupe 2 : 40 maladies Maladies rares qui ont potentiellement un traitement Groupe 3 : facteur de risque pour le diabète de type 1	oui (groupe 1)	non	non	https://earlycheck.org/
GUARDIAN Study États-Unis (New York)	Groupe 1 : >320 maladies Maladies dont les symptômes peuvent être évités ou réduits par une intervention médicale précoce Groupe 2 : 100 maladies Maladies sans traitement connu	non	non	oui (groupe 1)	https://guardian-study.org/

Projet Pays (région)	Nombre de maladies incluses Critère de sélection	Rachitisme vitamino-dépendant			Références
		VDDR1A (CYP27B1)	VDDR1B (CYP2R1)	VDDR2A (VDR)	
Baby Screen + Australie (Victoria)	> 500 maladies Maladies infantiles sévères, mais traitables (prévenir, guérir ou réduire la sévérité)	oui	oui	oui	https://babyscreen.mcri.edu.au/
NewbornsInSA Australie (Sud de l'Australie)	> 600 maladies Maladies infantiles avec des symptômes qui nuisent à la qualité de vie, pour lesquelles il y a un traitement ou une prise en charge disponibles	oui	oui	oui	https://www.wch.sa.gov.au/research/newbornsinsa-research-study
Generation Study Royaume-Uni	> 200 maladies rares Maladies infantiles, avec une amélioration du pronostic, une prise en charge précoce et un traitement disponible par le NHS d'Angleterre	oui	oui	oui	https://www.generationstudy.co.uk/
Baby Detect Belgique	165 maladies Maladies infantiles rares, sévères et traitables	non	non	non	https://babydetect.com/en/

En bref

Le dépistage néonatal du VDDR1A semble bien accepté par les parents qui ont participé à l'étude clinique du dépistage néonatal du variant c.262delG.

Le dépistage néonatal dans le cadre du PQDNS pourrait réduire les enjeux d'errance diagnostique et d'équité pour l'ensemble de la population québécoise.

Le test de dépistage néonatal développé mènerait à l'identification du statut de porteur chez des nouveau-nés. Les processus existants permettant de demander à connaître son statut pourraient être appliqués.

Les troubles dentaires représentent différents enjeux pour les patients, soit des impacts psychosociaux, des dépenses importantes liées aux soins requis et des enjeux de disponibilité de spécialistes en région.

Le dépistage néonatal pourrait amener certains enjeux éthiques liés à l'équité et au sentiment de sécurité.

8 ENJEUX ORGANISATIONNELS ET BESOINS NON COMBLÉS

Certains enjeux organisationnels ont été soulevés en cours d'évaluation. Ceux-ci touchent à des besoins non comblés des patients atteints de rachitisme vitamino-dépendant.

8.1 Soins buccodentaires

Au Québec, un programme de soins buccodentaires liés aux maladies rares⁹ a été mis en application en réponse au Plan d'action québécois sur les maladies rares 2023-2027. Ce programme facilite l'accès aux soins buccodentaire pour des patients dont la maladie entraîne des conséquences buccodentaires qui ont un lien direct avec la maladie.

La classification globale retenue en ce qui a trait aux conséquences buccodentaires primaires attribuables aux maladies rares est la suivante :

- défauts structurels liés à la qualité et à la quantité des tissus dentaires;
- anomalies crâniofaciales avec conséquence sur le plan maxillaire ou mandibulaire;
- anomalie de nombre;
- anomalies morphologiques (forme et taille);
- anomalies d'éruption et de position;
- défauts liés aux tissus parodontaux.

Cependant, pour la première phase, seulement deux maladies ont été retenues : l'amélogenèse imparfaite et la dentinogenèse imparfaite. Le programme couvre les procédures requises pour le traitement et les frais de traitement des séquelles chez les patients âgés de moins de 25 ans atteints de l'une de ces deux maladies.

Selon les membres du comité consultatifs, les manifestations dentaires du rachitisme vitamino-dépendant peuvent être similaires à celles observées dans l'amélogenèse imparfaite, soit un défaut de l'émail. Cependant, le rachitisme vitamino-dépendant n'est pas inclus dans le programme, bien que la RAMQ couvre certains soins de base pour les enfants.

⁹ <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/sante-dentaire/services-offerts-sante-dentaire-clinique/programme-soins-buccodentaires-lies-aux-maladies-rares/#:~:text=Dans%20une%20premi%C3%A8re%20phase%2C%20le,imparfaite%20ou%20de%20dentinog%C3%A9n%C3%A8se%20imparfaite.>

Le pronostic des soins est faible, et plusieurs reprises de traitement doivent être prévues.

Les rendez-vous pour des soins dentaires sont très fréquents pour les patients de tous âges atteints de rachitisme vitamino-dépendant. Ces soins engendrent des coûts importants avec les années, et des absences de l'école ou du travail pour le patient et les parents. Chez les plus jeunes, une anesthésie ou une sédation pourrait être requise.

Il a été estimé, par le comité consultatif, que le coût des traitements dentaires des patients atteints de VDDR1A peut atteindre 50 000 à 100 000 \$ au cours de leur vie.

Les soins dentaires spécialisés nécessaires aux enfants atteints de rachitisme vitamino-dépendant ne sont pas disponibles dans toutes les cliniques dentaires. En région, les services peuvent être inexistantes ou très limités, et les familles sont appelées à se déplacer pour accéder aux soins spécialisés. Les rendez-vous de suivi sont habituellement aux trois à six mois pour les enfants afin de bien suivre le développement de leur dentition.

8.2 Programme québécois de dépistage néonatal sanguin

Le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin est appliqué à environ 75 000 nouveau-nés annuellement. Pour ce faire, du sang est prélevé au talon, déposé sur un papier buvard et séché avant d'être acheminé au laboratoire [MSSS, 2025].

Dans le cadre de l'étude clinique pour le dépistage néonatal du variant c.262delG dans le gène *CYP27B1*, le test a été effectué sur des cellules buccales prélevées à l'intérieur de la joue de 2 000 nouveau-nés [Fortin et al., 2022].

Une vérification analytique serait nécessaire afin de s'assurer du bon fonctionnement du test développé dans le cadre de l'étude clinique sur un échantillon de sang séché.

8.3 Conseil génétique

Actuellement, lorsqu'un cas de VDDR1A, ou un porteur, est identifié dans une famille, les membres de la famille élargie ont accès à un conseil génétique, quel que soit leur lieu de résidence. Si un couple est trouvé porteur, le nouveau-né est soumis au test à sa naissance, la maladie ne justifiant pas de faire de test prénatal. Dans le cas où tous les nouveau-nés auraient accès au dépistage néonatal, il ne serait plus requis de faire du conseil génétique chez les familles élargies, ce qui libérerait du temps de conseillers et conseillères en génétique.

En bref

L'accès aux soins dentaires a été mentionné comme un enjeu important dans la prise en charge actuelle des patients atteints de VDDR1A. Cependant, toutes les cliniques dentaires n'offrent pas les services spécialisés requis, particulièrement en région.

Par ailleurs, le programme de soins buccodentaires liés aux maladies rares ne couvre pas les soins associés au rachitisme vitamino-dépendant.

9 DIMENSION ÉCONOMIQUE

Considérant l'absence de tout programme de dépistage du rachitisme vitamino-dépendant (outre l'étude clinique au Saguenay–Lac-Saint-Jean [Fortin *et al.*, 2022]), aucune littérature économique n'a été repérée. Par ailleurs, aucune analyse de l'efficacité ou de l'impact budgétaire n'a pu être conduite dans le cadre des présents travaux.

CONSTATS FINAUX

L'intégration de l'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles permet de formuler les constats suivants.

Problématique de santé associée au rachitisme vitamino-dépendant

- Le rachitisme vitamino-dépendant est une maladie héréditaire causée par des variants génétiques dans des gènes encodant des protéines responsables de la synthèse de la forme active de la vitamine D (VDDR1A, VDDR1B), du récepteur de la vitamine D (VDDR2A, VDDR2B) ou du métabolisme de la vitamine D (VDDR3).
- Les patients atteints de rachitisme vitamino-dépendant présentent des problèmes osseux, des troubles neurologiques et cardiaques, des problèmes dentaires, des retards de croissance et des retards de développement.
- Le diagnostic du rachitisme vitamino-dépendant est basé sur des examens physiques et radiologiques, des tests biochimiques sanguins et urinaires ainsi qu'une confirmation moléculaire.
- Le traitement du rachitisme vitamino-dépendant vise principalement à remplacer le métabolite non synthétisé (VDDR1A, VDDR1B), à augmenter la concentration de la forme active de la vitamine afin de maintenir une activité sur son récepteur (VDDR2A, VDDR2B) ou à compenser le métabolisme de celui-ci (VDDR3). Une supplémentation en calcium est habituellement nécessaire afin de normaliser l'hormone parathyroïdienne et assurer une bonne minéralisation des os, et ainsi éviter les complications liées à l'hypocalcémie.

VDDR1A

- Le rachitisme vitamino-dépendant de type 1A (VDDR1A) est causé par des variants génétiques dans le gène *CYP27B1*. Plus de 80 variants génétiques ont été reconnus comme étant responsables de la maladie qui est transmise de manière autosomique récessive.
- Le CYP27B1 est responsable de la conversion du 25(OH)D en la forme active 1,25(OH)₂D.
- Les symptômes apparaissent habituellement entre l'âge de 2 à 24 mois.
- Si le traitement commence avant la puberté, la plupart des symptômes se résorberont, à l'exception de la majorité des problèmes dentaires qui, eux, sont dépendants du moment de l'amorce du traitement en relation avec le moment du développement des dents. Les atteintes dentaires sont irréversibles.

Une prévalence élevée du VDDR1A est associée à un effet fondateur au Saguenay–Lac-Saint-Jean

- Dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean, une surprévalence du VDDR1A serait liée à un effet fondateur du variant c.262delG dans le gène *CYP27B1*. Cet effet fondateur serait aussi présent dans les régions de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord.
- Parmi les individus originaires du Saguenay–Lac-Saint-Jean, environ 1 individu sur 27 est porteur. Dans cette population, la prévalence à la naissance est estimée entre 1 :2000 et 1 :3000, ce qui correspond à une naissance par année à une naissance tous les deux ans.
- Des patients québécois peuvent présenter divers variants génétiques pour le gène *CYP27B1* (VDDR1A).

Les patients atteints de VDDR1A ont des besoins de santé non comblés

- Le VDDR1A n'est pas détectable à la naissance par des tests biochimiques ou radiologiques.
- Certains patients peuvent connaître une période d'errance diagnostique avant d'être pris en charge.
- Les troubles dentaires peuvent avoir des impacts psychosociaux importants chez les patients.
- L'accessibilité des soins dentaires spécialisés est très limitée pour les patients en région. De plus, les soins dentaires ne sont pas couverts par le régime d'assurance maladie ou par le programme de soins buccodentaires liés aux maladies rares. Les patients qui présentent des anomalies dentaires, même en traitement de 1,25(OH)₂D, auront besoin de ces soins tout au long de leur vie.

Dépistage néonatal du rachitisme vitamino-dépendant

- Aucun programme de dépistage néonatal dans d'autres provinces canadiennes ou à l'international n'inclut le rachitisme vitamino-dépendant. Quelques projets pilotes de dépistage par séquençage du génome comprenant le VDDR1A, le VDDR1B ou le VDDR2 ont été repérés.
- Un test de dépistage néonatal, effectué sur des cellules buccales, a été développé dans le cadre d'une étude clinique au Saguenay–Lac-Saint-Jean spécifiquement pour le variant c.262delG dans le gène *CYP27B1*, avec une très bonne performance chez les nouveau-nés.
- Le dépistage néonatal du VDDR1A semble bien accepté par les parents qui ont participé à l'étude clinique du dépistage néonatal du variant c.262delG.

- L'efficacité du dépistage néonatal n'a pas encore été démontrée. Aucune donnée ne permet de statuer sur l'efficacité à long terme d'un traitement avant l'apparition des symptômes, ni sur la relation entre le moment de l'amorce du traitement et la sévérité des troubles dentaires.
- Selon le comité consultatif, les quelques nouveau-nés identifiés (soit dans un contexte d'histoire familiale, de projet de recherche sur le dépistage ou après le projet de recherche) et pris en charge avant l'apparition de symptômes ne développent pas de problème dentaire sur leur dentition primaire, et ils n'ont aucune présentation clinique de la maladie.
- Le moment opportun pour le début d'un traitement en vue de la prévention de problèmes dentaires n'est pas connu; toutefois, la formation des dents commence *in utéro* et se poursuit durant plusieurs années après la naissance.

Le dépistage néonatal du variant c.262delG dans le gène *CYP27B1* (VDDR1A) comporterait certains enjeux

- La mise en place d'un dépistage néonatal au sein du PQDNS pour détecter le VDDR1A impliquerait la vérification analytique d'un test de dépistage pour le variant c.262delG. Le test a été initialement développé pour utiliser un échantillon de cellules buccales, alors que le test de dépistage offert à l'ensemble des nouveau-nés admissibles utilise un échantillon de sang séché.
- L'ampleur des changements organisationnels pour l'introduction d'un nouveau test de dépistage néonatal au sein du PQDNS devra être considérée.
- Des enjeux éthiques ont été soulevés tels que des enjeux d'équité advenant une offre sous-populationnelle, et des enjeux liés à l'instauration potentielle d'un faux sentiment de sécurité advenant un dépistage ciblé pour un variant spécifique alors que plusieurs variants génétiques dans le gène *CYP27B1* ont été identifiés, à différentes fréquences, dans la population québécoise. Le test de dépistage développé ne détecte que le variant c.262delG dans le gène *CYP27B1*, et non les autres variants génétiques.

PROCESSUS DÉLIBÉRATIF ET RECOMMANDATION

L'ensemble des constats mentionné précédemment concernant la pertinence clinique de l'ajout du dépistage du rachitisme vitamino-dépendant au Programme québécois de dépistage néonatal sanguin a fait l'objet de discussions et de délibérations avec les membres du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage (CDP-ADD)¹⁰. Les membres du CDP ont unanimement reconnu que seul le dépistage néonatal du variant c.262delG dans le gène *CYP27B1* pour le VDDR1A devait faire l'objet d'une délibération, puisqu'il est le seul test de dépistage disponible et le seul avec une prévalence d'intérêt au Québec. Ils ont également discuté de la pertinence d'introduire le dépistage de cette condition à l'échelle provinciale, comme demandé par le MSSS.

Position du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage

Au terme des échanges, les membres du comité délibératif permanent n'ont pas reconnu de façon majoritaire la pertinence clinique d'ajouter le rachitisme vitamino-dépendant au Programme québécois de dépistage néonatal sanguin.

L'absence de données probantes démontrant l'efficacité du dépistage a été un facteur important lors de la délibération. Les membres ont reconnu qu'une prise en charge tôt est favorable pour les patients, mais que l'avantage relatif du dépistage, comparativement à un repérage sur la base des symptômes, sur le devenir clinique des enfants n'a pas été démontré à l'aide des différentes données recueillies et analysées. Les membres du CDP ont par ailleurs souligné que la littérature qui rapporte des données cliniques sur les séquelles associées à cette maladie porte sur des patients qui ont reçu leur diagnostic avant la disponibilité de traitements efficaces ou qui ont subi une importante errance diagnostique, ou thérapeutique, ce qui introduit un biais.

Les membres ont souligné que la sévérité de la maladie est moindre que celle de nombreuses maladies incluses dans le programme québécois de dépistage. Ils notent aussi qu'avec un traitement approprié amorcé dès le début de la présentation clinique des symptômes les conséquences de la maladie sont réversibles, à l'exception de la majorité des problèmes dentaires.

À cet égard, les membres du CDP-ADD ont soulevé le manque de données probantes relatives aux besoins spécifiques en soins dentaires, à l'impact du traitement et à l'âge au début de celui-ci. Malgré ce manque d'information, ils reconnaissent que les frais déboursés par les patients et leurs parents pour des soins dentaires adaptés semblent très élevés, et que les troubles dentaires ont des impacts psychosociaux importants sur les patients. Les membres ont suggéré que les frais dentaires des patients atteints de rachitisme vitamino-dépendant, quel que soit le type, pourraient être couverts par le

¹⁰ La composition du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage est mentionnée dans les pages liminaires.

régime d'assurance maladie du Québec ou être inclus dans le Programme de soins buccodentaires liés aux maladies rares.

Le comité souligne qu'il serait intéressant que le projet de recherche au Saguenay–Lac-Saint-Jean puisse poursuivre à plus long terme sa collecte de données sur le devenir des enfants soumis au dépistage, notamment sur les plans orthopédique et dentaire, en comparaison avec des enfants chez qui on a diagnostiqué le VDDR1A d'après leurs signes cliniques peu de temps avant la mise en place du projet de recherche sur le dépistage, ou qui sont nés dans d'autres régions du Québec.

Selon les membres du comité délibératif, le rachitisme vitamino-dépendant est une maladie rare qui devrait être mieux connue des professionnels de la santé hors des régions soumises à l'effet fondateur. Cela pourrait réduire l'errance diagnostique et favoriser certains tests diagnostiques appropriés.

Les membres ont mentionné que la demande d'évaluation pour un dépistage provincial, plutôt que régional, était justifiée étant donné la mobilité de la population hors des régions soumises à l'effet fondateur.

La pertinence du dépistage néonatal du VDDR1A pourrait être réévaluée par l'INESSS lorsque des données supplémentaires soutenant cette pertinence seront disponibles. Le cas échéant, les enjeux et considérations organisationnels et économiques pourraient alors être évalués de façon plus approfondie.

Recommandation

Au terme de l'ensemble de la démarche d'évaluation et du processus de délibération avec les membres du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage :

L'INESSS ne recommande pas l'ajout du dépistage néonatal du rachitisme vitamino-dépendant au Programme québécois de dépistage néonatal sanguin.

Les considérations suivantes sont toutefois formulées :

- La poursuite de la collecte de données en suivi du projet de recherche sur le dépistage néonatal du variant c.262delG dans le gène *CYP27B1* est encouragée afin de recueillir davantage d'information sur le devenir clinique des enfants soumis au dépistage.
- Les soins dentaires spécialisés représentant le besoin le plus évident des personnes atteintes de rachitisme vitamino-dépendant, il est suggéré que le MSSS évalue la possibilité d'inclure le rachitisme vitamino-dépendant dans le Programme de soins buccodentaires liés aux maladies rares.

- Il est suggéré que des efforts soient faits, au niveau provincial, afin de sensibiliser les professionnels de la santé en pédiatrie, y compris les dentistes, à la problématique du rachitisme vitamino-dépendant et à ses présentations cliniques, de manière à faciliter le diagnostic et le suivi optimal des enfants atteints.

RÉFÉRENCES

- Awadalla P, Boileau C, Payette Y, Idaghdour Y, Goulet J-P, Knoppers B, et al. Cohort profile of the CARTaGENE study: Quebec's population-based biobank for public health and personalized genomics. *International Journal of Epidemiology* 2013;42(5):1285-99.
- Baroncelli GI, Comberiati P, Aversa T, Baronio F, Cassio A, Chiarito M, et al. Diagnosis, treatment, and management of rickets: a position statement from the Bone and Mineral Metabolism Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024;15:1383681.
- Bikle DD. Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action. Dans : Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., réd. *Endotext*. South Dartmouth (MA) : 2000. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905172>.
- CARTaGENE. CARTaGENE [site Web]. 2024. Disponible à : <https://cartagene-bravo.cerc-genomic-medicine.ca/>.
- Centre de référence maladies rares du métabolisme de calcium et phosphate (CRMR-CaP). Rachitismes rares vitamine D dépendants : protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) : synthèse à destination du médecin traitant. Le Kremlin-Bicêtre, France : Centre de référence maladies rares du métabolisme de calcium et phosphate; 2024a. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-09/synthese_mg_rachitismes_rares_vitamine_d_dependants.pdf.
- Centre de référence maladies rares du métabolisme de calcium et phosphate (CRMR-CaP). Rachitismes rares vitamine D dépendants : protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) : argumentaire. Le Kremlin-Bicêtre, France : Centre de référence maladies rares du métabolisme de calcium et phosphate; 2024b. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-09/argumentaire_rachistime_rares_vdef_2024.pdf.
- Centre de référence maladies rares du métabolisme de calcium et phosphate (CRMR-CaP). Rachitismes rares vitamine D dépendants : protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) : texte du PNDS. Le Kremlin-Bicêtre, France : Centre de référence maladies rares du métabolisme de calcium et phosphate; 2024c. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-09/pnds_rachitismes_rares_vdef_2024.pdf.
- Chinoy A et Padidela R. Refractory Rickets. *Indian J Pediatr* 2023;90(6):574-81.
- De Braekeleer M et Larochelle J. Population genetics of vitamin D-dependent rickets in northeastern Quebec. *Ann Hum Genet* 1991;55(4):283-90.
- Dodamani MH, Sehemby M, Memon SS, Sarathi V, Lila AR, Chapla A, et al. Genotype and phenotypic spectrum of vitamin D dependent rickets type 1A: our experience and systematic review. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2021;34(12):1505-13.

- Edouard T, Alos N, Chabot G, Roughley P, Glorieux FH, Rauch F. Short- and long-term outcome of patients with pseudo-vitamin D deficiency rickets treated with calcitriol. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011;96(1):82-9.
- Flowers H, Guitard P, King J, Fitzpatrick E, Bérubé D, Barette JA, et al. Traduction franco-canadienne de l' Assessment of Systematic Reviews Revised (AMSTAR 2) : validation transculturelle et fidélité interjuges. *Physiotherapy Canada* 2022;74(1):15-24.
- Fortin C-A. Déploiement et évaluation d'une offre de test de dépistage néonatal pour le rachitisme vitamino-dépendant de type 1A. Sherbrooke, Qc : Université de Sherbrooke; 2022.
- Fortin CA, Girard L, Bonenfant C, Leblanc J, Cruz-Marino T, Blackburn ME, et al. Benefits of Newborn Screening for Vitamin D-Dependant Rickets Type 1A in a Founder Population. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:887371.
- Giguere Y et Berthier MT. Newborn Screening for Hereditary Tyrosinemia Type I in Quebec: Update. *Adv Exp Med Biol* 2017;959:139-46.
- Glorieux FH et St-Arnaud R. Vitamin D hydroxylation-deficient rickets, type 1A. Dans : Hewison M, Bouillon R, Giovannucci E, et al., réd. *Feldman and Pike's Vitamin D*. 5e édition éd Elsevier; 2023.
- gnomAD. Genome Aggregation Database [site Web]. 2024. Disponible à : <https://gnomad.broadinstitute.org/> (consulté le 16 octobre 2024).
- Haffner D, Leifheit-Nestler M, Grund A, Schnabel D. Rickets guidance: part I-diagnostic workup. *Pediatr Nephrol* 2022a;37(9):2013-36.
- Haffner D, Leifheit-Nestler M, Grund A, Schnabel D. Rickets guidance: part II-management. *Pediatr Nephrol* 2022b;37(10):2289-302.
- Hamel C, Michaud A, Thuku M, Skidmore B, Stevens A, Nussbaumer-Streit B, Garritty C. Defining Rapid Reviews: a systematic scoping review and thematic analysis of definitions and defining characteristics of rapid reviews. *Journal of Clinical Epidemiology* 2021;129:74-85.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme : enjeux éthiques, perspective citoyenne et perspective des patients, parents et proches aidants. Québec, Qc : INESSS; 2020 :. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_DepistageNeonatal_Ethique.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Énoncé de principes et fondements éthiques. Québec, Qc : INESSS; 2021a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuAdmin/INESSS-Enonce-de-principes-2021_VF.pdf.

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale. Québec, Qc : INESSS; 2021b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_Amyotrophie_spinale_Avis.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Pertinence d'ajouter un variant génétique de la mucopolysaccharidose de type II à l'offre de tests de porteur chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord. Québec, Qc : INESSS; 2024a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_Statutporteur_Avis_MLII.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Glossaire en ETS [site Web]. Québec, Qc : INESSS; 2024b. Disponible à : <https://htaglossary.net/Accueil> (consulté le 14 février 2024).
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Tests de porteur : choix des maladies, considérations et enjeux éthiques, psychosociaux, socioculturels, organisationnels et économiques. Québec, Qc : INESSS; 2024c. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_Statutporteur_EC.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Pertinence d'ajouter deux variants génétiques de la maladie du spectre de Zellweger à l'offre de tests de porteur chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord. Québec, Qc : INESSS; 2024d. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_Statutporteur_Avis_MSZ.pdf.
- Kim CJ, Kaplan LE, Perwad F, Huang N, Sharma A, Choi Y, et al. Vitamin D 1alpha-hydroxylase gene mutations in patients with 1alpha-hydroxylase deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007;92(8):3177-82.
- Kotsanos N, Papagerakis P, Sarnat H, Bloch-Zupan A. Developmental defects of the teeth and their hard tissues. Dans : Kotsanos N, Sarnat H, Park K, éd. *Pediatric Dentistry Textbooks in Contemporary Dentistry*. Suisse : Springer Nature; 2022. Disponible à : https://doi.org/10.1007/978-3-030-78003-6_17.
- Labuda M, Labuda D, Korab-Laskowska M, Cole DE, Zietkiewicz E, Weissenbach J, et al. Linkage disequilibrium analysis in young populations: pseudo-vitamin D-deficiency rickets and the founder effect in French Canadians. *Am J Hum Genet* 1996;59(3):633-43.
- Levine MA. Diagnosis and Management of Vitamin D Dependent Rickets. *Front* 2020;8:315.

- Malloy PJ, Tiosano D, Feldman D. Hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D resistant rickets (VDDR-2A). Dans : Hewison M, Bouillon R, Giovannucci E, et al., réd. Feldman and Pike's Vitamin D. 5e édition éd Elsevier; 2023.
- Ministère de la Santé et des Services Sociaux (MSSS). Pour une meilleure reconnaissance et prise en charge des personnes atteintes de maladies rares, Plan d'action québécois sur les maladies rare 2023-2027. Québec, Qc : MSSS; 2023. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2023/23-916-02W.pdf>.
- Ministère de la Santé et des Services Sociaux (MSSS). Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire [site Web]. Québec, Qc : MSSS; 2024. Disponible à : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/perinatalite/depistage-neonatal/a-propos-du-programme-de-depistage/> (consulté le 2 décembre 2024).
- Ministère de la santé et des Services Sociaux (MSSS). Programme québécois de dépistage néonatal sanguin - Cadre de référence. Québec, Qc : MSSS; 2025. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2025/25-918-09W.pdf>.
- National Institutes of Health (NIH). ClinVar [site Web]. National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information; 2024. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/> (consulté le 14 octobre 2024).
- Nelson D, Moreau C, de Vriendt M, Zeng Y, Preuss C, Vezina H, et al. Inferring Transmission Histories of Rare Alleles in Population-Scale Genealogies. *Am J Hum Genet* 2018;103(6):893-906.
- Roizen JD et Levine MA. The role of genetic variation in CYP2R1, the principal vitamin D 25-hydroxylase, and CYP3A4 in vitamin D homeostasis. Dans : Hewison M, Bouillon R, Giovannucci E, et al., réd. Feldman and Pike's Vitamin D. 5e édition éd Elsevier; 2023.
- Roy A, Chowdhury AS, Ray A, Baidya A, Roychowdhury B, Sarkar D, et al. Diagnostic approach to rickets: an Endocrine Society of Bengal (ESB) consensus statement. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2024;29(5):284-307.
- Sarathi V, Dhananjaya MS, Karlekar M, Lila AR. Vitamin D deficiency or resistance and hypophosphatemia. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2024;38(2):101876.
- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;358:j4008.
- 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.

- Tran TAT, Dien TM, Nguyen NL, Nguyen KN, Can TBN, Thao BP, et al. Phenotypes and Genotypes of Children with Vitamin D-Dependent Rickets Type 1A: A Single Tertiary Pediatric Center in Vietnam. *Diagnostics (Basel)* 2025;15(7)
- Wang JT, Lin CJ, BurrIDGE SM, Fu GK, Labuda M, Portale AA, Miller WL. Genetics of vitamin D 1alpha-hydroxylase deficiency in 17 families. *Am J Hum Genet* 1998;63(6):1694-702.
- Yoshida T, Monkawa T, Tenenhouse HS, Goodyer P, Shinki T, Suda T, et al. Two novel 1alpha-hydroxylase mutations in French-Canadians with vitamin D dependency rickets type I1. *Kidney Int* 1998;54(5):1437-43.
- Zimmermann B, Elger B, Shaw D. Media Coverage of Ethical Issues in Predictive Genetic Testing: A Qualitative Analysis. *AJOB Empir Bioeth* 2019;10(4):250-64.

ANNEXE A

Stratégie de repérage de l'information scientifique

Stratégies de recherche de la littérature

Littérature scientifique

Le repérage de la littérature a été mené par une conseillère en information scientifique (bibliothécaire) en collaboration avec l'équipe projet.

Les bases de données bibliographiques MEDLINE, Embase et EBM Reviews (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database) ont été interrogées en octobre 2024 en tenant compte des concepts suivants : rachitisme, vitamine D, gène.

Les résultats ont été limités aux documents publiés en anglais ou en français de 2000 à 2024. Élaborée d'abord dans MEDLINE, la stratégie a fait l'objet d'une révision par une autre conseillère en information scientifique et elle a été par la suite adaptée dans chacune des bases de données consultées.

D'autres sources spécialisées, dont des sources de littérature grise, ont été examinées : sites Web d'agences en évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé et en services sociaux; registres d'essais cliniques; thèses et mémoires déposés; sites Web d'organismes gouvernementaux.

Enfin, les méthodes de recherche suivantes ont également été utilisées : moteurs de recherche; recherche manuelle de références auprès d'experts, dans des bibliographies de revues.

La stratégie élaborée pour chacune des bases de données bibliographiques ainsi que la liste des autres sources consultées se trouvent à l'[annexe B](#).

Une vigie portant sur des publications pertinentes a été effectuée jusqu'à la fin du projet.

Critères et processus de sélection de la littérature

Problématique de santé

Pour décrire la dimension clinique, les aspects suivants ont été abordés : l'étiologie, l'épidémiologie, la force de la preuve scientifique entre le gène, les variants génétiques et la maladie, ainsi que les caractéristiques cliniques des types de rachitisme vitamino-dépendant – présentation clinique, âge à l'apparition des symptômes et variants génétiques. Les publications priorisées étaient les revues, les rapports d'ETMIS et les données publiées propres au Québec.

Modalités diagnostiques et thérapeutiques, dépistage néonatal, efficacité

La sélection des études relatives aux modalités diagnostiques et thérapeutiques, au dépistage néonatal et à l'efficacité a été effectuée par un professionnel scientifique. Un diagramme de flux selon le modèle PRISMA est présenté à l'[annexe C](#) pour illustrer le

processus de sélection des études. Les critères de sélection des études sont présentés au [tableau A-1](#).

Tableau A-1 Critères de sélection des publications pour les questions d'évaluation sur la problématique de santé du rachitisme vitamino-dépendant

Éléments PICOTS	Critères d'inclusion
Population	Population québécoise
Intervention	Diagnostic de rachitisme vitamino-dépendant
Comparateur	Démarches diagnostiques relatives au VDDR
Résultats (Outcomes)	Génétique : variants identifiés, taux de porteurs dans la population, corrélation génotype–phénotype Aspect clinique : modalités diagnostiques et thérapeutiques, prise en charge des patients, errance diagnostique, pronostic
Contexte (Setting)	Cohorte de patients québécois, ou présentation de cas cliniques dans la littérature

Extraction des données issues de la littérature

L'extraction des données a été effectuée par un professionnel scientifique. La validation des données extraites a été faite par une deuxième professionnelle scientifique. Les désaccords ont été réglés par consensus avec les coordonnateurs scientifiques.

Évaluation de la qualité de l'information issue de la littérature

L'évaluation de la qualité des revues, des études et des rapports a été réalisée par un professionnel scientifique après examen des grilles d'évaluation et l'interprétation de leurs critères par le groupe de travail pour assurer une évaluation cohérente. Dans le cas des revues systématiques et des méta-analyses, l'évaluation de la qualité de chacune des études incluses dans l'analyse n'a pas été reprise, mais elle a été commentée au besoin.

Tableau A-2 Description des grilles pour l'évaluation de la qualité des publications

Type d'étude	Grille d'évaluation	Description de l'échelle
Revues et méta-analyses	AMSTAR-2 ¹¹	Comporte 16 questions; chaque question comporte un ou plusieurs critères et on y répond par oui, oui partiel ou non.

¹¹ Shea *et al.* [2017]

Analyse et synthèse des données issues de la littérature

La preuve scientifique extraite des études sélectionnées a été résumée sous la forme d'une synthèse narrative analytique. Les lignes directrices et les principales données scientifiques sont présentées sous la forme de tableaux.

Collecte de données génétiques québécoise

L'équipe de CARTaGENE a été contacté afin d'avoir de l'information complémentaire sur la fréquence du variant c.262delG du gène *CYP27B1* dans la population québécoise. La méthode d'attribution de ces individus au groupe du Saguenay–Lac-Saint-Jean s'appuyait sur la méthode décrite à l'adresse <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.07.06.548007v1>.

Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs

La prévention, la déclaration et la gestion des conflits d'intérêts et de rôles dans le présent dossier ont fait appel à différentes modalités, en accord avec les codes d'éthique applicables, pour assurer l'intégrité des travaux d'évaluation menés et des recommandations formulées, et ainsi préserver la confiance du public envers l'INESSS, ses membres et ses collaborateurs.

Les collaborateurs qui ont participé aux travaux relatifs à cet avis ont déclaré 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. Les formulaires de déclaration remplis par les collaborateurs au dossier ont fait l'objet d'une évaluation par le Bureau – Méthodes, données et éthique de l'INESSS. Les critères pris en considération sont notamment la nature du conflit, la personne concernée par le conflit, le statut temporel, les conséquences potentielles et la perception de l'évaluateur externe.

Gestion des conflits d'intérêts

Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les collaborateurs ont déclaré leurs conflits d'intérêts ou de rôles; ceux-ci sont précisés dans les pages liminaires du présent avis.

ANNEXE B

Stratégie de repérage de l'information scientifique et liste des autres sources consultées

Tableau B-1 Bases de données bibliographiques

MEDLINE (Ovid)	
Segment : ALL 1946 to October 21, 2024	
Date du repérage : 22 octobre 2024	
Limites : 2000- ; anglais, français	
#	Requêtes
1	Rickets/
2	(rachiti* OR rickets*).ti,ab,kf
3	1 OR 2
4	25-Hydroxyvitamin D3 1-alpha-Hydroxylase/ OR exp Vitamin D/ OR Vitamin D Deficiency/
5	((("25(OH)D?" OR 25-hydroxy* OR calcidiol* OR calcifediol* OR c?olecalciferol* OR D25-OH OR D25-hydroxy* OR dihydroxycholecalciferol* OR dihydroxy-cholecalciferol* OR dihydroxyvitamin* D* OR dihydroxy-vitamin D* OR dihydroxy-Vit D* OR ergocalciferol* OR hydroxycholecalciferol* OR VD3 OR (vitamin* ADJ1 D*)) ADJ2 (avitaminos?s OR a vitaminos?s OR defect* OR deficien* OR deficit* OR depend* OR deplet* OR hypovitaminos?s OR hypo vitaminos?s OR insufficien* OR lack OR low* OR resist*) OR avitaminos?s D OR D hypovitaminos?s OR D hypo-vitaminos?s OR D vitamin deficienc* OR hypovitaminos?s D OR hypo-vitaminos?s D).ti,ab,kf
6	4 OR 5
7	(HVDDR* OR HVDRR* OR VDDR* OR VDRR*).ti,ab,bt,kf
8	(3 AND 6) OR 7
9	Gene Frequency/ OR Genetic Diseases, Inborn/ OR Genetics/ OR Genetics, Population/
10	(dna OR gene? OR genetic* OR genotype* OR inherit* OR hereditar*).ti,ab,bt,kf. OR ge.fs
11	(CYP27B1 OR CYP2R1 OR CYP3A4).ti,ab,bt,kf
12	OR/9-11
13	8 AND 12
14	(exp Animal Experiment/ OR exp Animal Experimentation/ OR exp Animals/ OR exp Models, Animal/ OR exp Vertebrates/ OR (animal* OR baboon? OR boar OR boars OR calf OR calves OR canine* OR cat OR cats OR cattle? OR cow OR cows OR dog OR dogs OR drosophila* OR feline* OR goat OR goats OR gorilla? OR guineapig? OR hamster* OR horse? OR lamb? OR macaque* OR mice OR monkey? OR mouse OR murine* OR orangutan? OR pig OR piglet* OR pigs OR porcin* OR rabbit* OR rat OR rats OR rodent* OR sheep* OR veterinar* OR zebrafish*).ti OR (animal* OR veterin*).jn) NOT (exp Humans/ OR exp Human Experimentation/ OR (human* OR patient*).ti)
15	(comment OR congress OR editorial OR letter).pt.
16	13 NOT (14 OR 15)

Embase (Ovid)	
Segment : 1974 to 2024 October 21	
Date du repérage : 22 octobre 2024	
Limites : 2000- ; anglais, français	
#	Requêtes
1	Rickets/
2	(rachiti* OR rickets*).ti,ab,kf
3	1 OR 2
4	24,25 dihydroxyvitamin D/ OR 25 hydroxyvitamin D/ OR Vitamin D/ OR Vitamin D Deficiency/
5	((("25(OH)D?" OR 25-hydroxy* OR calcidiol* OR calcifediol* OR c?olecalciferol* OR D25-OH OR D25-hydroxy* OR dihydroxycholecalciferol* OR dihydroxy-cholecalciferol* OR dihydroxyvitamin* D* OR dihydroxy-vitamin D* OR dihydroxy-Vit D* OR ergocalciferol* OR hydroxycholecalciferol* OR VD3 OR (vitamin* ADJ1 D*)) ADJ2 (avitaminos?s OR a vitaminos?s OR defect* OR deficien* OR deficit* OR depend* OR deplet* OR hypovitaminos?s OR hypo vitaminos?s OR insufficien* OR lack OR low* OR resist*) OR avitaminos?s D OR D hypovitaminos?s OR D hypo-vitaminos?s OR D vitamin deficienc* OR hypovitaminos?s D OR hypo-vitaminos?s D).ti,ab,kf

6	4 OR 5
7	vitamin D dependent rickets.dq
8	(HVDDR* OR HVDRR* OR VDDR* OR VDRR*).ti,ab,bt,kf
9	7 OR 8
10	(3 AND 6) OR 9
11	Gene/ OR Genetic Disorder/ OR Gene Mutation/ OR Genetics/ OR Population Genetics/
12	(dna OR gene? OR genetic* OR genotype* OR inherit* OR hereditar*).ti,ab,bt,kf.
13	(CYP27B1 OR CYP2R1 OR CYP3A4).ti,ab,bt,kf
14	OR/11-13
15	10 AND 14
16	(exp Animal Experiment/ OR exp Animal Model OR exp Animals/ OR Nonhuman/ OR exp Vertebrate/ OR (animal* OR baboon? OR boar OR boars OR calf OR calves OR canine* OR cat OR cats OR cattle? OR cow OR cows OR dog OR dogs OR drosophila* OR feline* OR goat? OR gorilla? OR guineapig? OR hamster* OR horse? OR lamb? OR macaque* OR mice OR monkey? OR mouse OR murine* OR orangutan? OR pig OR piglet* OR pigs OR porcin* OR rabbit* OR rat OR rats OR rodent* OR sheep* OR veterinar* OR zebrafish*).ti OR (animal* OR veterinar*).jn) NOT (exp Human/ OR exp Human Experiment/ OR (human* OR patient*).ti)
17	(conference OR conference abstract OR conference paper OR editorial OR letter).pt.
18	15 NOT (16 OR 17)

EBM Reviews – Cochrane Database of Systematic Reviews (Ovid)

Segment : 2005 to October 16, 2024

Date du repérage : 22 octobre 2024

Limites : 2000- ; anglais, français

#	Requêtes
1	(rachiti* OR rickets*).ti,ab,kw
2	((("25(OH)D?" OR 25-hydroxy* OR calcidiol* OR calcifediol* OR c?olecalciferol* OR D25-OH OR D25-hydroxy* OR dihydroxycholecalciferol* OR dihydroxy- cholecalciferol* OR dihydroxyvitamin* D* OR dihydroxy-vitamin D* OR dihydroxy-Vit D* OR ergocalciferol* OR hydroxycholecalciferol* OR VD3 OR (vitamin* ADJ1 D*)) ADJ2 (avitaminos?s OR a vitaminos?s OR defect* OR deficien* OR deficit* OR depend* OR deplet* OR hypovitaminos?s OR hypo vitaminos?s OR insufficien* OR lack OR low* OR resistan*)) OR avitaminos?s D OR D hypovitaminos?s OR D hypo-vitaminos?s OR D vitamin deficienc* OR hypovitaminos?s D OR hypo-vitaminos?s D).ti,ab,kw
3	(HVDDR* OR HVDRR* OR VDDR* OR VDRR*).ti,ab,kw
4	(1 AND 2) OR 3
5	(dna OR gene? OR genetic* OR genotype* OR inherit* OR hereditar*).ti,ab,kw
6	(CYP27B1 OR CYP2R1 OR CYP3A4).ti,ab,kw
7	5 OR 6
8	4 AND 7

EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials (Ovid)

Segment : September 2024

Date du repérage : 22 octobre 2024

Limites : 2000- ; anglais, français

#	Requêtes
1	Rickets/
2	(rachiti* OR rickets*).ti,ab,kw
3	1 OR 2
4	25-Hydroxyvitamin D3 1-alpha-Hydroxylase/ OR exp Vitamin D/ OR Vitamin D Deficiency/
5	((("25(OH)D?" OR 25-hydroxy* OR calcidiol* OR calcifediol* OR c?olecalciferol* OR D25-OH OR D25-hydroxy* OR dihydroxycholecalciferol* OR dihydroxy- cholecalciferol* OR dihydroxyvitamin* D* OR dihydroxy-vitamin D* OR dihydroxy-Vit D* OR ergocalciferol* OR hydroxycholecalciferol* OR VD3 OR (vitamin* ADJ1 D*)) ADJ2 (avitaminos?s OR a vitaminos?s OR defect* OR deficien* OR deficit* OR depend* OR deplet* OR hypovitaminos?s OR hypo vitaminos?s OR insufficien* OR lack OR low* OR resistan*)) OR avitaminos?s D OR D hypovitaminos?s OR D hypo-vitaminos?s OR D vitamin deficienc* OR hypovitaminos?s D OR hypo-vitaminos?s D).ti,ab,kw
6	4 OR 5
7	(HVDDR* OR HVDRR* OR VDDR* OR VDRR*).ti,ab,kw
8	(3 AND 6) OR 7
9	Gene Frequency/ OR Genetic Diseases, Inborn/ OR Genetics/ OR Genetics, Population/

10	(dna OR gene? OR genetic* OR genotype* OR inherit* OR hereditar*).ti,ab,kw OR ge.fs
11	(CYP27B1 OR CYP2R1 OR CYP3A4).ti,ab,kw
12	OR/9-11
13	8 AND 12
14	(comment OR conference proceeding OR editorial OR letter).pt.
15	13 NOT 14

EBM Reviews – Health Technology Assessments (Ovid)

Segment : 4th Quarter 2016

Date du repérage : 22 octobre 2024

Limites : 2000-2016 ; anglais, français

#	Requêtes
1	Rickets/
2	(rachiti* OR rickets*).tw
3	1 OR 2
4	25-Hydroxyvitamin D3 1-alpha-Hydroxylase/ OR exp Vitamin D/ OR Vitamin D Deficiency/
5	((("25(OH)D?" OR 25-hydroxy* OR calcidiol* OR calcifediol* OR c?olecalciferol* OR D25-OH OR D25-hydroxy* OR dihydroxycholecalciferol* OR dihydroxy- cholecalciferol* OR dihydroxyvitamin* D* OR dihydroxy-vitamin D* OR dihydroxy-Vit D* OR ergocalciferol* OR hydroxycholecalciferol* OR VD3 OR (vitamin* ADJ1 D*)) ADJ2 (avitaminos?s OR a vitaminos?s OR defect* OR deficien* OR deficit* OR depend* OR deplet* OR hypovitaminos?s OR hypo vitaminos?s OR insufficien* OR lack OR low* OR resistan*)) OR avitaminos?s D OR D hypovitaminos?s OR D hypo-vitaminos?s OR D vitamin deficienc* OR hypovitaminos?s D OR hypo-vitaminos?s D).tw
6	4 OR 5
7	(HVDDR* OR HVDRR* OR VDDR* OR VDRR*).tw
8	(3 AND 6) OR 7
9	Gene Frequency/ OR Genetic Diseases, Inborn/ OR Genetics/ OR Genetics, Population/
10	(dna OR gene? OR genetic* OR genotype* OR inherit* OR hereditar*).tw
11	(CYP27B1 OR CYP2R1 OR CYP3A4).tw
12	OR/9-11
13	8 AND 12

EBM Reviews – NHS Economic Evaluation Database (Ovid)

Segment : 1st Quarter 2016

Date du repérage : 22 octobre 2024

Limites : 2000-2016 ; anglais, français

#	Requêtes
1	Rickets/
2	(rachiti* OR rickets*).tw
3	1 OR 2
4	25-Hydroxyvitamin D3 1-alpha-Hydroxylase/ OR exp Vitamin D/ OR Vitamin D Deficiency/
5	((("25(OH)D?" OR 25-hydroxy* OR calcidiol* OR calcifediol* OR c?olecalciferol* OR D25-OH OR D25-hydroxy* OR dihydroxycholecalciferol* OR dihydroxy- cholecalciferol* OR dihydroxyvitamin* D* OR dihydroxy-vitamin D* OR dihydroxy-Vit D* OR ergocalciferol* OR hydroxycholecalciferol* OR VD3 OR (vitamin* ADJ1 D*)) ADJ2 (avitaminos?s OR a vitaminos?s OR defect* OR deficien* OR deficit* OR depend* OR deplet* OR hypovitaminos?s OR hypo vitaminos?s OR insufficien* OR lack OR low* OR resistan*)) OR avitaminos?s D OR D hypovitaminos?s OR D hypo-vitaminos?s OR D vitamin deficienc* OR hypovitaminos?s D OR hypo-vitaminos?s D).tw
6	4 OR 5
7	(HVDDR* OR HVDRR* OR VDDR* OR VDRR*).tw
8	(3 AND 6) OR 7
9	Gene Frequency/ OR Genetic Diseases, Inborn/ OR Genetics/ OR Genetics, Population/
10	(dna OR gene? OR genetic* OR genotype* OR inherit* OR hereditar*).tw
11	(CYP27B1 OR CYP2R1 OR CYP3A4).tw
12	OR/9-11
13	8 AND 12

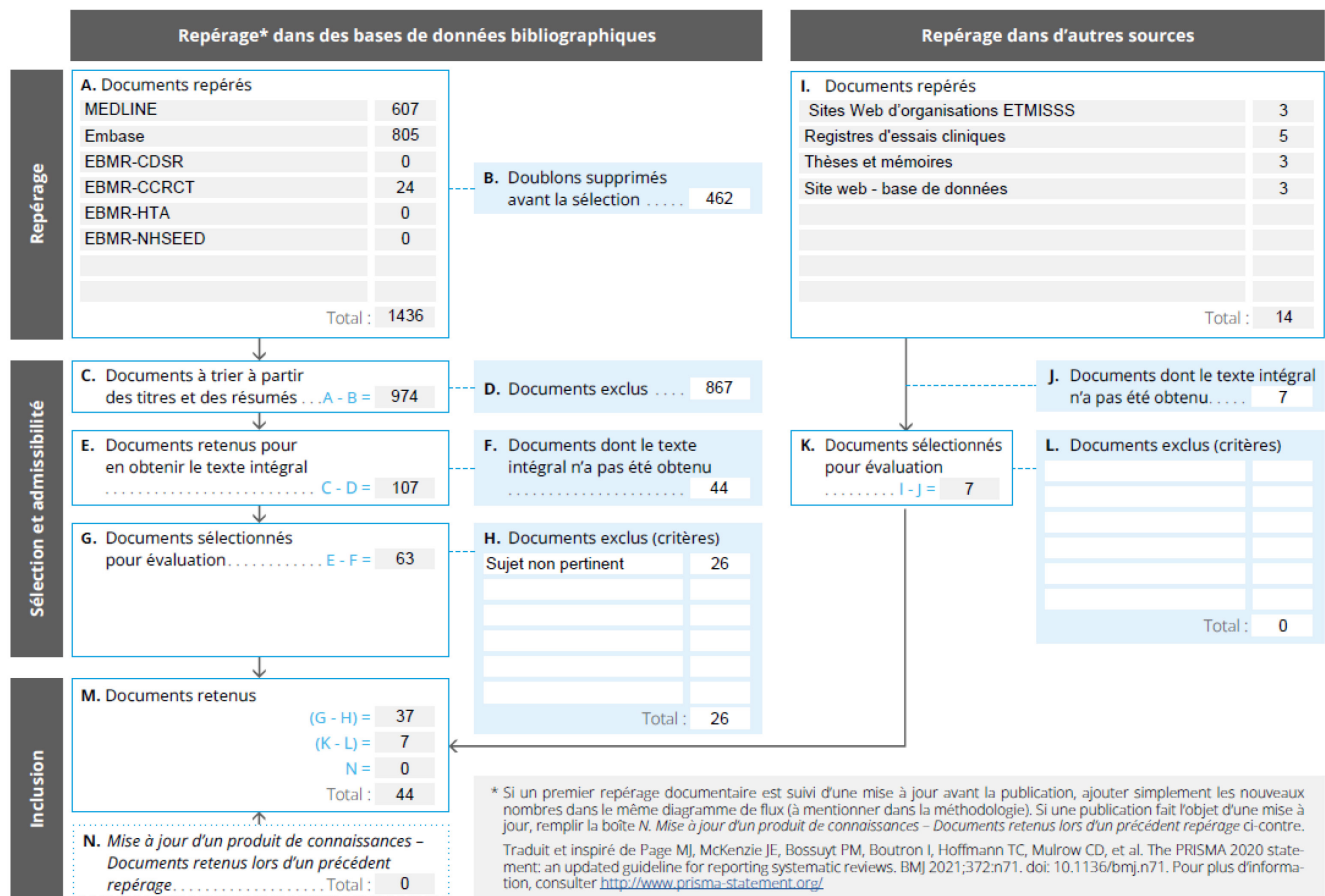
Tableau B-2 Autres sources consultées

Sites Web d'organisations ETMISSS
Date de consultation : 17 octobre 2024
Accelerating Change Transformation Team (ACTT, Alberta)
Agence des médicaments et des technologies de la santé au Canada (ACMTS/CADTH)
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, États-Unis)
Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA, Autriche)
BCGuidelines.ca (Colombie-Britannique)
Bibliothèque Zotero des rapports d'ETMISSS publiés au Québec
Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE, Belgique)
Guidelines International Network (GIN)
Haute Autorité de Santé (HAS, France)
Health Quality Ontario (HQO)
Health Technology Wales (Pays de Galles)
International Network for Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)
Organisation mondiale de la santé (OMS/WHO)
National Institute for Health and Care Excellence (NICE, Royaume-Uni)
Santécom (bibliothèque virtuelle)
Scottish Health Technologies Group (SHTG, Écosse)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, Écosse)
Registres d'essais cliniques
Date de consultation : 17 octobre 2024
ClinicalTrials.gov
International Clinical Trials Registry Platform (WHO)
Thèses et mémoires
Date de consultation : 18 octobre 2024
Thèses et mémoires d'universités québécoises/canadiennes (Érudit)
Thèses Canada
Open Access Theses and Dissertations
Moteurs de recherche
Google
PubMed Crawler

ANNEXE C

Sélection des études

Figure C-1 **Diagramme de flux** de type PRISMA



ANNEXE D

Appréciation de la qualité méthodologique des études retenues

Tableau D-1 Appréciation de la qualité méthodologique des études retenues

Questions	Dodamani <i>et al.</i> [2021]
1. Est-ce que les questions de recherche et les critères d'inclusion de la revue systématique comprenaient les composantes PICO ?	Non
2. Est-ce que le compte rendu de la revue systématique contenait un énoncé explicite indiquant que les méthodes de cette revue ont été établies avant de la réaliser, et est-ce qu'il y avait une justification de toute déviation significative du protocole?	Non
3. Est-ce que les auteurs ont expliqué leurs méthodes de sélection des devis d'études inclus dans la revue systématique?	Non
4. Est-ce que les auteurs de la revue systématique ont utilisé une stratégie de recherche exhaustive des écrits?	Non
5. Est-ce que la sélection des études de la revue systématique a été effectuée par au moins deux évaluateurs ?	Oui
6. Est-ce que l'extraction des données a été effectuée par au moins deux évaluateurs?	Non
7. Est-ce que les auteurs de la revue systématique ont fourni une liste des études exclues et ont justifié leurs exclusions?	Non
8. Est-ce que les auteurs de la revue systématique ont décrit les études incluses avec suffisamment de détails?	Non
9. Est-ce que les auteurs ont utilisé une technique satisfaisante pour évaluer le risque de biais pour chacune des études incluses dans la revue systématique?	Non
10. Est-ce que les auteurs ont déclaré les sources de financement des études incluses dans la revue systématique?	Non
11. Si une méta-analyse a été effectuée, est-ce que les auteurs ont utilisé des méthodes appropriées pour la combinaison statistique des résultats?	Aucune méta-analyse effectuée
12. Si une méta-analyse a été effectuée, est-ce que les auteurs ont évalué l'impact potentiel des risques de biais de chacune des études sur les résultats de la méta-analyse ou d'un autre type de synthèse de données probantes?	Aucune méta-analyse effectuée
13. Est-ce que les auteurs ont pris en compte le risque de biais de chacune des études lors de l'interprétation et de la discussion des résultats de la revue systématique?	Non
14. Est-ce que les auteurs ont fourni une explication satisfaisante ainsi qu'une discussion de toute hétérogénéité observée dans les résultats de la revue systématique?	Non
15. S'ils ont réalisé une synthèse quantitative, est-ce que les auteurs ont effectué un examen adéquat des biais de publication (biais résultant de petites études) et discuté des effets probables sur les résultats de la revue systématique?	Aucune méta-analyse effectuée
16. Est-ce que les auteurs ont rapporté toutes les sources potentielles de conflit d'intérêts, incluant le financement reçu pour effectuer cette revue systématique?	Oui
Confiance globale dans les résultats de la revue systématique	Très faible

La traduction française des questions incluses dans l'outil AMSTAR 2 a été tirée de Flowers *et al.* [2022].

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

Québec



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

