



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDER

DES STRATÉGIES DE SANTÉ PUBLIQUE

RAPPORT

Dépistage néonatal du déficit en biotinidase et de la galactosémie

Évaluation *a priori* de l'extension du
dépistage en population générale en
France

Validé par le Collège le 25 septembre 2025

Descriptif de la publication

Titre	Dépistage néonatal du déficit en biotinidase et de la galactosémie Évaluation a priori de l'extension du dépistage en population générale en France
Méthode de travail	Recommandation de santé publique
Objectif(s)	Évaluer l'opportunité d'intégrer le déficit en biotinidase et la galactosémie au programme du dépistage néonatal
Cibles concernées	Ministère de la Santé et de la Prévention
Demandeur	Auto-saisine HAS
Promoteur(s)	HAS
Pilotage du projet	Nadia NAOUR, Emmanuelle RIPOCHE, cheffes de projet scientifique (service évaluation de santé publique et évaluation des vaccins, SESPEV)
Recherche documentaire	Mireille CECCIN (documentaliste, service documentation et veille), Juliette CHAZARENG (assistante documentaliste, service documentation et veille)
Recherche bases de données	Stéphanie LECLERC (cheffe de projet, cellule de coordination des données en vie réelle, CCDVR)
Auteurs	Adam GRANDVAL (interne, SESPEV), Nadia NAOUR (cheffe de projet scientifique, SESPEV), Emmanuelle RIPOCHE (cheffe de projet scientifique, SESPEV), Ahcène ZEHNATI (chef de projet scientifique, S2E), Jean-Charles LAFARGE (adjoint à la cheffe de service, SESPEV), Andrea LASSERRE (cheffe de service, SESPEV)
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Version du 25 septembre 2025

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication information
5, avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – septembre 2025 – ISBN : 978-2-11-179581-5

Sommaire

Synthèse 6

1. Contexte	11
1.1. Le dépistage néonatal en France	11
1.2. Les programmes de dépistage néonatal à l'étranger	13
1.3. Quelle place pour le dépistage de ces deux maladies en France ?	14
2. Objectif du travail	16
2.1. Objectif de l'évaluation	16
2.2. Périmètre de l'évaluation	16
2.3. Questions d'évaluation	16
2.4. Cibles du rapport	16
3. Méthodologie	17
3.1. Constitution du groupe de travail	17
3.2. Recherche documentaire et données de suivi des patients	17
3.2.1. Stratégie et résultats de la recherche	17
3.2.2. Grille de sélection des études et méthodes d'analyse	17
3.2.3. Données de suivi des patients en France	18
3.3. Critères d'évaluation	18
3.4. Aspects déontologiques	21
4. Revue des critères d'évaluation d'un DNN pour le déficit en biotinidase	22
4.1. Gravité et histoire naturelle de la maladie	22
4.1.1. Étiologie	22
4.1.2. Différents types de déficit en biotinidase et histoire naturelle de la maladie	22
4.1.3. Conclusion sur la gravité et l'histoire naturelle de la maladie	23
4.2. Épidémiologie	24
4.2.1. Incidence à l'étranger	24
4.2.2. Incidence et prévalence en France	27
4.2.3. Conclusion sur l'épidémiologie de la déficience en biotinidase	28
4.3. Performance de l'examen de dépistage	28
4.3.1. Examens de dépistage et de confirmation diagnostique	28
4.3.2. Résultats de performance de l'examen	29
4.3.3. Conclusion sur la performance de l'examen de dépistage	32
4.4. Information en temps utile	32
4.4.1. Âge d'apparition des symptômes et délai de diagnostic en l'absence du dépistage néonatal populationnel	32
4.4.2. Délai de rendu des résultats du DNN à l'étranger	34

4.4.3.	Conclusion sur l'information en temps utile	36
4.5.	Efficacité des traitements	37
4.5.1.	Prise en charge médicamenteuse	38
4.5.2.	Prise en charge non médicamenteuse	40
4.5.3.	Conclusion sur l'efficacité des traitements	41
4.6.	Bénéfice individuel du dépistage	42
4.6.1.	Bénéfice individuel sur les aspects cliniques	42
4.6.2.	Bénéfice individuel sur la qualité de vie	42
4.6.3.	Conclusion sur le bénéfice individuel	44
5.	Revue des critères d'évaluation pour la galactosémie	45
5.1.	Gravité et histoire naturelle de la maladie	45
5.1.1.	Étiologie	45
5.1.2.	Différents types de galactosémie et histoire naturelle de la maladie	45
5.1.3.	Conclusion sur la gravité et l'histoire naturelle de la maladie	46
5.2.	Épidémiologie	47
5.2.1.	Incidence et prévalence à l'étranger	47
5.2.2.	Incidence et prévalence en France	49
5.2.3.	Conclusion sur l'épidémiologie de la galactosémie	49
5.3.	Performance de l'examen de dépistage	50
5.3.1.	Examens de dépistage	50
5.3.2.	Examen de confirmation diagnostique	52
5.3.3.	Résultats de performance de l'examen	52
5.3.4.	Conclusion sur la performance de l'examen de dépistage	59
5.4.	Information en temps utile	60
5.4.1.	Âge d'apparition des symptômes et délai de diagnostic en l'absence du dépistage néonatal populationnel	61
5.4.2.	Délai de rendu des résultats du DNN à l'étranger	63
5.4.3.	Conclusion sur l'information en temps utile	65
5.5.	Efficacité des traitements	66
5.5.1.	En période néonatale	67
5.5.2.	À long terme	68
5.5.3.	Conclusion sur l'efficacité des traitements	70
5.6.	Bénéfice individuel du dépistage	71
5.6.1.	Bénéfice individuel sur les aspects cliniques	71
5.6.2.	Bénéfice individuel sur la qualité de vie	72
5.6.3.	Conclusion sur le bénéfice individuel	73
6.	Impacts économiques, organisationnels et éthiques de l'extension du DNN	75
6.1.	Impact économique	75
6.1.1.	Coût du DNN du BIOT et de la GALT en France	75

6.1.2. Les évaluations médico-économiques comparant le dépistage néonatal suivi des traitements avec l'absence d'intervention	75
6.1.3. Conclusion sur les évaluations économiques	79
6.2. Impacts organisationnels	81
6.2.1. Information et accompagnement des familles	81
6.2.2. Impact d'un déploiement du dépistage au niveau national	81
6.2.3. Conclusion sur les enjeux organisationnels	84
6.3. Considérations éthiques	85
6.3.1. Les enjeux du dépistage pour l'enfant dépisté	86
6.3.2. Les enjeux pour l'entourage	86
6.3.3. Les enjeux du dépistage pour la collectivité	86
6.3.4. Conclusions sur les aspects éthiques	87
7. Conclusion et recommandations	88
Table des annexes	92
Références bibliographiques	132
Participants	143
Abréviations et acronymes	145

Synthèse

Le déficit en biotinidase (BIOT) et la galactosémie classique (GALT) sont deux maladies métaboliques rares qui, en l'absence de prise en charge adaptée, peuvent provoquer des complications graves et irréversibles. Entre 2017 et 2024, plusieurs études ont indiqué que ces maladies peuvent être efficacement détectées via un dépistage néonatal (DNN) et qu'une prise en charge précoce améliore significativement le pronostic des enfants atteints. La Haute Autorité de santé (HAS) s'est donc auto-saisie afin de déterminer l'intérêt d'inclure le BIOT et la GALT dans le programme national de DNN, en s'appuyant sur les six critères méthodologiques définis pour l'évaluation des nouvelles maladies candidates.

Cette évaluation a pris en compte les données disponibles dans la littérature scientifique, les données de la Banque nationale de données des maladies rares, ainsi que des avis d'experts.

Peu d'études évaluant l'un des six critères principaux ont été publiées entre 2019 et 2025 pour les deux maladies. Les effectifs limités, la faible qualité méthodologique de certaines études, le caractère rétrospectif de la plupart d'entre elles et la transposabilité difficile au contexte français (du fait de prévalences très variables entre les pays, de la collecte hétérogène des données et des différences dans les modalités de dépistage et de prise en charge selon les pays) incitent à interpréter les résultats avec prudence.

Pour le BIOT, les six critères principaux peuvent être résumés ainsi (Tableau 1).

Tableau 1. Synthèse de l'évaluation des six critères principaux pour le BIOT

Critère	Critère rempli (oui/non/partiellement)	Commentaires
Connaissance de la maladie	Oui	Deux types de BIOT existent selon l'activité enzymatique résiduelle (partiel ou profond). Incidence se situant entre 1/40 000 et 1/60 000 naissances.
Gravité de la maladie	Oui	Atteintes du système nerveux et respiratoire, de la peau, de l'audition et de la vision pouvant être irréversibles, complications métaboliques (acidocétose). Coma et décès possibles pour les formes profondes non traitées.
Temps d'apparition de la maladie	Oui	Âge moyen d'apparition des symptômes : 3,5 mois, bien que possible dès la première semaine de vie.
Efficacité du traitement vitaminique	Oui	Consiste en une supplémentation à vie en biotine. Efficace sur la prévention des atteintes neurologiques graves. Efficace sur la réversibilité des symptômes (convulsions, lésions cutanées, troubles métaboliques). Certains symptômes (atrophie optique, perte auditive, troubles du développement) peuvent persister malgré le traitement, surtout en cas de diagnostic tardif.
Bénéfice individuel de l'intervention précoce	Oui	Diminution de l'errance diagnostique. Développement somatique et psychomoteur comparable à celui des enfants non atteints, sans séquelles auditives ni ophtalmologiques. Réduction de la morbidité à long terme du BIOT et bénéfice documenté sur la qualité de vie dans les pays avec DNN.

Fiabilité de l'examen	Oui	Données limitées et exploratoires. Toutefois, l'analyse antérieure menée par l'INESSS rapporte une sensibilité de 100 % et une spécificité > 99,9 %. L'examen de référence est la fluorimétrie, technique éprouvée et facilement réalisable en France, les technologies étant déjà disponibles dans la majorité des laboratoires d'analyses. Comme pour chaque nouvelle maladie intégrée au programme de DNN, il reviendra à la commission de biologie de définir l'algorithme de dépistage permettant une performance optimale du DNN.
------------------------------	-----	---

Pour la galactosémie, les six critères principaux peuvent être synthétisés de la manière suivante (Tableau 2).

Tableau 2. Synthèse de l'évaluation des six critères principaux pour la galactosémie

Critère	Critère rempli (oui/non/partiellement)	Commentaire
Connaissance de la maladie	Oui	Incidence se situant entre 1/40 000 et 1/60 000 naissances. Forme classique GALT la plus fréquente, bien documentée. De nombreux variants, avec une corrélation génotype/phénotype, sont également connus. Formes GALK, GALE et GALM moins bien connues du fait de leur rareté.
Gravité de la maladie	Oui	En période néonatale : atteintes hépatiques et rénales, cataracte, septicémie, voire décès pour la forme GALT (dont variants cliniques) ou la forme généralisée de la GALE. Cataractes principalement pour les formes GALK et GALM, pouvant mener à la cécité.
Temps d'apparition de la maladie	Partiellement	L'âge médian d'apparition des symptômes est d'environ 10 jours (écart interquartile : 5-20). Certains nouveau-nés seront déjà symptomatiques au moment du rendu des résultats du DNN à 7 jours.
Efficacité du traitement diététique	Oui (sur la base de données limitées et de faible qualité)	Consiste en un régime sans galactose ; peu coûteux en période néonatale, facile à mettre en œuvre en période néonatale, et dépourvu de risque clinique, y compris s'il est mis en place dans l'attente de la confirmation diagnostique. Efficace sur la prévention des symptômes néonataux (ictère, cataracte, sepsis). Efficace sur la réversibilité des symptômes néonataux (atteintes hépatiques et oculaires) dans la majorité des cas si traitement précoce.
Bénéfice individuel de l'intervention précoce	Oui	Bénéfice clinique lié à l'efficacité du traitement sur la prévention des symptômes néonataux (si DNN rendu avant la présentation clinique) et sur leur réversibilité (ou diminution de leur gravité) si le traitement est précoce. Diminution de l'errance diagnostique (actuellement d'environ 1 mois en France).
Fiabilité de l'examen	Partiellement (algorithme de dépistage à	Données limitées et exploratoires montrant des pratiques différentes entre les pays (types et nombre d'examen, seuils...). Toutefois, elles rapportent toutes des performances améliorées par la combinaison de la mesure du TGAL et de l'activité enzymatique de GALT.

	développer pour la France)	<p>L'examen de référence est la fluorimétrie, technique éprouvée et facilement réalisable en France, les technologies étant déjà disponibles dans la majorité des laboratoires d'analyses.</p> <p>Comme pour chaque nouvelle maladie intégrée au programme de DNN, il reviendra à la commission de biologie de définir l'algorithme de dépistage permettant une performance optimale du DNN.</p> <p>Bien que la détection de cas faux positifs revête des enjeux éthiques (impact psychologique, altération du lien parent-enfant...), leur mise sous traitement dans l'attente du diagnostic est peu coûteuse et dépourvue d'effet indésirable clinique pour l'enfant.</p>
--	----------------------------	---

En conclusion

Sur la base de la revue de la littérature sur les six critères majeurs pour l'inclusion d'une nouvelle maladie au programme de DNN, les critères pour inclure le déficit en biotinidase sont remplis.

Concernant la GALT, les critères sont remplis à l'exception de ceux relatifs à la fiabilité de l'examen de dépistage et du temps d'apparition des symptômes, partiellement atteints.

Toutefois, considérant :

- l'efficacité démontrée du traitement sur la réversibilité des premiers symptômes cliniques dès lors qu'il est instauré précocement ;
- l'augmentation établie de ses performances en combinant deux mesures ;
- la capacité de la commission de biologie du Centre national de coordination du dépistage néonatal (CNCNDN) de développer des algorithmes de dépistage garantissant des performances optimales du DNN ;
- la nécessité d'une prise en charge rapide des nouveau-nés, indépendamment de leur lieu de naissance, et de garantir une meilleure équité d'accès aux soins ;

la HAS estime que la GALT peut être proposée pour intégrer le programme de DNN.

Recommandation

Au terme de son évaluation, la HAS recommande d'élargir le programme de DNN au déficit en biotinidase et à la galactosémie en population générale en France.

Mise en œuvre

Algorithme de dépistage et de diagnostic

La HAS recommande :

- l'utilisation de techniques fluorimétriques pour le dépistage des deux maladies ;
- le dépistage biologique de la galactosémie congénitale repose sur la combinaison du dosage de l'activité enzymatique de la GALT et du dosage du galactose total, réalisés de manière séquentielle, selon l'organisation retenue par la commission de biologie ;
- que soit utilisé un algorithme validé pour le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de BIOT et de GALT.

La HAS rappelle les recommandations qui s'appliquent pour toute maladie dépistée dans le cadre du DNN.

Organisation

La HAS recommande que :

- l'ensemble des surfaces de dépôt des échantillons de sang du carton buvard soient remplies pour permettre le dépistage de toutes les maladies incluses au programme ;
- les maternités transmettent les cartons/buvards de prélèvement sanguin aux centres régionaux de dépistage néonatal (CRDN) dans les 24 h (y compris les week-ends et les jours fériés), ceci afin de réduire le délai de rendu des résultats ;
- l'organisation soit adaptée pour respecter strictement l'ensemble des délais, en particulier les délais d'instauration du traitement, condition indispensable au succès du dépistage.

Formations et informations

La HAS recommande que :

- la proposition d'élargissement du DNN soit accompagnée d'une formation de l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans le DNN. Cette formation devra porter tant sur les aspects techniques que sur les aspects relationnels, en particulier sur la délivrance de l'information aux familles ;
- une première information sur le DNN soit donnée aux parents pendant la grossesse, au cours des consultations prénatales du troisième trimestre ;
- soit développé du matériel d'information adapté aux différents publics, y compris les parents et les futurs parents, les professionnels de santé impliqués dans le DNN et la prise en charge des malades dépistés, les familles ainsi que le public en général.

Moyens techniques et ressources

La HAS recommande :

- la mise à disposition de moyens humains, matériels et financiers suffisants dédiés à la mise en œuvre de ce dépistage, au suivi, à la remontée des données et à son évaluation (jalonnée et finale) ;
- de veiller à ce que ce programme national soit applicable, que les parcours soient harmonisés et fluidifiés, et ce dans tout le territoire afin d'éviter des inégalités territoriales ;
- de porter une attention particulière aux contraintes d'organisation spécifiques aux départements, régions et collectivités d'outre-mer (DROM-COM).

S'agissant de l'ajout de deux pathologies à un panel de maladies métaboliques déjà dépistées, il n'est pas attendu d'impact substantiel sur les aspects techniques du circuit de dépistage (prélèvement, équipements, formation des personnels...) et le coût incrémental reste limité, contribuant ainsi à améliorer l'efficacité du dépistage, comme l'ont montré les évaluations économiques menées à l'étranger.

Suivi et évaluation

La HAS rappelle l'importance des indicateurs signalés dans l'annexe I de l'arrêté du 28 février 2018, dont le respect permettra d'évaluer le délai d'obtention du prélèvement, le délai de son acheminement, sa qualité, le délai de réalisation des examens biologiques de dépistage, le délai de rendu du résultat, les résultats du DNN, la prévalence des nouvelles maladies dépistées ici recommandées, la performance de l'examen (faux positifs, VPP, faux négatifs) ...

Ces recommandations pourront être actualisées en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques, des mesures de performance du DNN en France et du bénéfice individuel démontré pour l'enfant dépisté, notamment pour les formes moins sévères ou moins fréquentes de ces deux maladies.

1. Contexte

1.1. Le dépistage néonatal en France

Le dépistage néonatal (DNN) est une intervention de santé publique visant à détecter dès la naissance certaines maladies rares¹ mais graves, souvent d'origine génétique, dans le but de mettre en œuvre, avant l'apparition de symptômes, des mesures appropriées afin d'éviter ou de limiter les conséquences négatives de ces maladies sur la santé des enfants.

En France, le DNN fait l'objet d'un programme national défini par l'arrêté du 22 février 2018 (2), modifié le 12 novembre 2020 (3), le 9 novembre 2022 (4), puis le 31 juillet 2024(5). Il a débuté en 1972 et ne comptait que cinq maladies jusqu'en novembre 2020. C'est sur l'impulsion du ministère de la Santé, après avoir suivi les recommandations émises par la HAS, que le programme s'est élargi récemment pour inclure à l'heure actuelle seize maladies (Tableau 3).

Tableau 3. Maladies incluses au programme du DNN, France entière (6)

Maladies dépistées	Année d'inclusion au DNN	Année de la recommandation HAS
Phénylcétonurie (PCU)	1972	Non applicable
Hypothyroïdie congénitale (HC)	1978	Non applicable
Hyperplasie congénitale des surrénales (HCS)	1985	Non applicable 2017 (7)
Mucoviscidose (MV)	2002	Non applicable
Drépanocytose	1985 en outre-mer, 1995 ciblée en métropole 2024 France entière universelle	Non applicable 2022 (8)
Déficit en MCAD (MCAD)	Décembre 2020	2011 (9)
Sept erreurs innées du métabolisme : <ul style="list-style-type: none">– homocystinurie (HCU)– tyrosinémie de type 1 (TYR1)– leucinose (MSUD)– acidurie glutarique de type 1 (GA1)– acidurie isovalérique (IVA)– déficit en hydroxyacyl CoA dés-hydrogénase à longue chaîne (LCHAD)– déficit d'absorption de la carnitine (CUD)	Janvier 2023	2020 (10)
Déficits immunitaires combinés sévères (DICS)	Septembre 2025	Février 2022 (11)
Déficit en acyl-coenzyme A déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue (VLCAD)	Septembre 2025	Février 2024 (12)
Amyotrophie spinale (SMA)	Septembre 2025	Juillet 2024 (13)

¹ Une maladie rare est définie par la réglementation européenne par une prévalence inférieure à 1/2 000 .

Les maladies inscrites au programme national de DNN sont dépistées par des examens biologiques réalisés à partir de sang séché recueilli sur papier buvard. Ce programme est complété par un dépistage de la surdité permanente néonatale (14).

Ces deux types de dépistage constituent deux programmes de santé nationaux au sens de l'article L. 1411-6 du Code de la santé publique : ils concernent tous les nouveau-nés de France et ne donnent pas lieu à participation financière des usagers.

L'adhésion des familles au programme national de DNN via l'examen biologique est quasi exhaustive, les refus ne concernant que 501 enfants en 2023 soit 0,07 % (15).

Historique du programme de DNN

Lors de son instauration officielle en France en 1972, le DNN était organisé par l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE) et sous la tutelle du ministère de la Santé et de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS). Un transfert de la gestion nationale du programme de DNN a ensuite été opéré depuis l'AFDPHE vers un Centre national de coordination du dépistage néonatal (CNCND) (6), rattaché au CHU de Tours et travaillant en lien avec des centres régionaux de dépistage néonatal (CRDN).

Les missions de la HAS dans le cadre du programme de DNN

Lors de cette réorganisation, la direction générale de la Santé (DGS) a confié en mars 2017 des missions permanentes à la HAS qui comprennent, outre l'évaluation scientifique des dépistages et la production d'avis et de recommandations de mise en œuvre de nouveaux dépistages ou d'évolution des dépistages existants, déjà assurée par la HAS avant 2017 dans le cadre de son programme de travail² (16) :

- la possibilité de s'autosaisir ou de répondre à des demandes professionnelles ou associatives ;
- la veille sur les dépistages néonataux, c'est-à-dire sur les études en cours en France et dans d'autres pays, et sur les dépistages mis en œuvre dans d'autres pays que la France, en particulier en Europe. Le but est de recommander des études pilotes ou d'engager précocement des évaluations qui feraient l'objet de rapports réguliers de la HAS au comité national de pilotage ;
- la réflexion méthodologique sur l'évolution éventuelle des critères permettant de recommander ou non la généralisation du dépistage néonatal d'une maladie ;
- la production de documents d'information à destination des usagers et de professionnels de santé.

Le plan national maladies rares

Les missions de la HAS s'articulent autour des principaux axes d'orientation du quatrième plan national maladies rares (PNMR4) 2025-2030, dont l'un des axes majeurs est de faciliter et accélérer le diagnostic (axe 2) (17). Il s'agit notamment de renforcer l'accès au DNN par l'amélioration et la consolidation du programme actuel, l'anticipation des évolutions médicales, éthiques et technologiques du DNN et l'évaluation de l'impact des nouveaux programmes de DNN (objectif 13).

Ces objectifs reposent sur plusieurs actions :

- déployer les dépistages néonataux ;

² Article L. 1411-6-1 du Code de la santé publique [en ligne]. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043888369

- diffuser et faire connaître au sein des observatoires du diagnostic des filières de santé maladies rares les enjeux et l'organisation du dépistage néonatal en France ;
- accompagner les projets pilotes de dépistage néonatal avec les techniques génomiques ;
- accompagner et promouvoir des programmes de recherche fondamentale et en sciences humaines et sociales sur l'utilisation de la génomique dans le cadre du DNN avec les techniques génomiques ;
- intégrer le dépistage néonatal à la Banque nationale de données maladies rares (BNDMR) et aux registres de données de santé existants.

1.2. Les programmes de dépistage néonatal à l'étranger

Les maladies métaboliques héréditaires constituent un groupe de pathologies rares, souvent graves, dont la détection précoce est essentielle pour permettre une prise en charge rapide et améliorer le pronostic des patients. Dans ce contexte, le dépistage néonatal joue un rôle central en identifiant, dès les premiers jours de vie, certains troubles invisibles cliniquement à la naissance de ces pathologies rares affectant le métabolisme mais dont l'évolution peut être sévère sans traitement précoce.

Ce travail s'inscrit dans la continuité des évaluations menées par la Haute Autorité de santé concernant l'élargissement du programme national de DNN (9-13). Il vise à éclairer la pertinence d'intégrer de nouvelles pathologies métaboliques dans le panel de dépistage systématique, au regard des données de littérature disponibles.

Par ailleurs, l'analyse des programmes de DNN mis en œuvre dans d'autres pays permet aussi d'enrichir la réflexion nationale en apportant un éclairage comparatif sur les pratiques internationales, les critères de sélection des anomalies dépistées et les bénéfices observés.

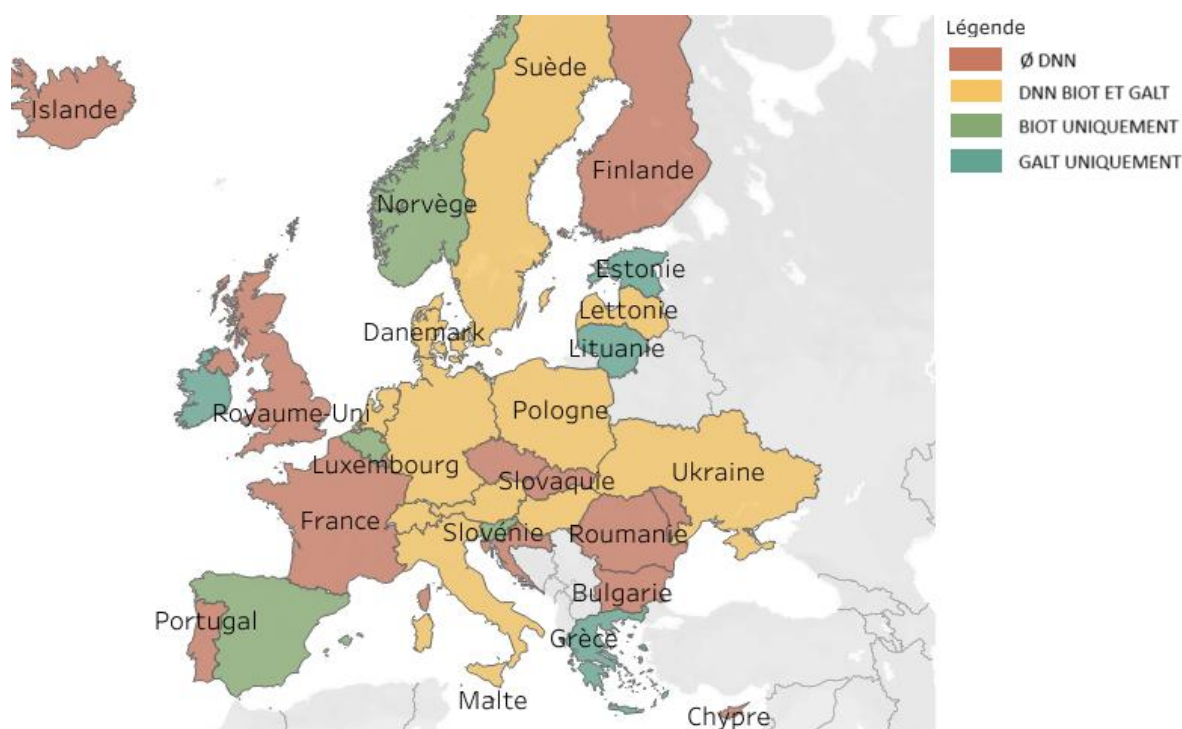


Figure 1. Cartographie des pays en Europe ayant un programme national de DNN (BIOT et/ou GALT)

Un tiers des pays d'Europe (11/33) dépistent le BIOT et la GALT, certains depuis plusieurs décennies, comme l'Autriche qui dépiste le BIOT depuis 1986 (18). Individuellement, chacune de ces maladies est dépistée par une quinzaine de pays (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.** et Annexe 2).

En dehors de l'Europe, plusieurs pays comme les États-Unis, le Canada, l'Australie, le Japon ou la Nouvelle-Zélande ont mis en œuvre dès les années 1980 des programmes de DNN de BIOT (19). La galactosémie est dépistée à la naissance depuis les années 1960 aux États-Unis (20), et 1980 dans certains États australiens (21) .

Selon les données retrouvées dans la littérature, peu de pays ont évalué la pertinence de la mise en œuvre du DNN de ces deux maladies métaboliques sur la base d'une revue systématique de la littérature ou sur avis d'experts et en ont publié l'analyse :

- en Europe : Royaume-Uni en 2021 pour la GALT (22) et 2022 pour le BIOT (23), Belgique en 2016 pour le BIOT (24) ;
- en Amérique du Nord : Québec en 2020 (25, 26).

Le présent rapport repose principalement sur une revue systématique de la littérature scientifique récente (2019-2025), menée spécifiquement pour chaque critère d'évaluation. Afin d'enrichir et de contextualiser l'analyse, des données issues des évaluations antérieures, menées par le Québec et le Royaume-Uni, ont été intégrées à titre complémentaire. L'analyse belge, principalement fondée sur le rapport de l'INESSS, n'a pas été reprise.

Données de dépistage issues du réseau INAHTA

Le réseau INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*) regroupe des agences publiques internationales d'évaluation des technologies de santé, dont les travaux visent à éclairer les décisions de santé publique en s'appuyant sur des données scientifiques et médico-économiques. Une consultation a été lancée en juin auprès de ce réseau afin de recueillir des données relatives au DNN des deux pathologies. Plus précisément, il a été demandé aux agences :

- si ces deux maladies faisaient l'objet d'un dépistage néonatal dans leur pays (et quelles formes de la galactosémie, le cas échéant) ;
- sur quels critères avait reposé leur décision d'inclusion ou de non-inclusion au programme de DNN.

Les données sont présentées en Annexe 3.

Par ailleurs, les données de performance du DNN sont détaillées dans les chapitres correspondants (4.3 et 5.3) pour les deux maladies.

1.3. Quelle place pour le dépistage de ces deux maladies en France ?

Face aux enjeux cliniques du déficit en BIOT et de la GALT, notamment la possibilité d'une prise en charge précoce permettant d'éviter des complications graves et irréversibles, la HAS a pris la décision de s'autosaisir afin d'évaluer l'opportunité d'intégrer ces pathologies au programme national de DNN.

- Au total, le BIOT et la GALT sont dépistés dans au moins une dizaine de pays en Europe, ainsi qu'aux États-Unis et dans certaines provinces canadiennes. En Belgique, le KCE a évalué le BIOT avant son intégration au programme national de DNN. Le Royaume-Uni et le Québec n'ont en revanche pas recommandé le DNN de ces maladies métaboliques, sur la base d'un rapport scientifique révélant un manque de données et une performance insuffisante des examens de dépistage.
- La HAS s'est autosaisie pour évaluer l'intérêt d'inclure le BIOT et la GALT dans le programme de DNN, en raison des enjeux cliniques liés à ces maladies et de la possibilité de prévenir des complications graves grâce à une prise en charge précoce.

2. Objectif du travail

2.1. Objectif de l'évaluation

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

2.2. Périmètre de l'évaluation

Le périmètre de l'évaluation concerne les formes infantiles sévères et d'apparition précoce du BIOT et de la galactosémie. Toutefois, ces maladies présentent plusieurs formes, chacune avec des degrés de gravité et des manifestations cliniques variées. Un des enjeux de l'évaluation est celui de déterminer avec certitude si toutes les formes sont concernées par le DNN.

2.3. Questions d'évaluation

Les questions d'évaluation à traiter reposent sur les six critères majeurs définis dans le guide méthodologique relatif aux critères d'évaluation pour l'intégration de nouvelles maladies au programme national du DNN (27). Chaque question a fait l'objet d'une revue exhaustive de la littérature, comme précisé dans la note de cadrage (28).

2.4. Cibles du rapport

Ce rapport d'évaluation et de recommandation en santé publique vise à éclairer les décideurs publics.

3. Méthodologie

L'évaluation a été conduite et coordonnée au sein du service d'évaluation en santé publique et évaluation des vaccins (SESPEV), en lien avec le service documentation et veille (SDV).

3.1. Constitution du groupe de travail

L'évaluation a impliqué la participation d'experts externes, de plusieurs disciplines, faisant partie du groupe de travail (GT), dont la composition quantitative et qualitative est décrite en annexe.

Le rôle du GT, qui s'est réuni une fois à la HAS, a consisté à :

- discuter la revue de la littérature scientifique et les données de suivi des patients fournies par la Banque nationale de données maladies rares (BNDMR) ;
- réfléchir sur l'impact organisationnel que ces dépistages pourraient avoir sur le programme de DNN ;
- relire et commenter l'argumentaire du rapport.

3.2. Recherche documentaire et données de suivi des patients

3.2.1. Stratégie et résultats de la recherche

Modalités de recherche bibliographique

L'évaluation repose sur une revue de la littérature. Une recherche de la littérature scientifique publiée sur différents aspects du déficit en biotinidase et de la galactosémie a été effectuée. La recherche documentaire initiale a porté sur la période 2019-2024, avec une mise à jour en avril 2025.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- les bases de données bibliographiques Medline, Embase et Emcare ;
- la *Cochrane Library* ;
- les sites internet d'organismes publiant des recommandations ;
- les sites internet des agences d'évaluation en santé ;
- les sites internet des agences sanitaires françaises ;
- les sites des instances gouvernementales de santé en Europe ;
- les sites internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

La stratégie de recherche de la littérature scientifique est détaillée en Annexe 1.

Cette recherche a été complétée par l'identification d'éventuelles références complémentaires citées dans les documents analysés ou fournis par les experts sollicités.

3.2.2. Grille de sélection des études et méthodes d'analyse

La sélection des études a été réalisée sur la base des revues systématiques de la littérature effectuées pour chaque critère d'évaluation et en accord avec les PICOT définis dans la note de cadrage (28). Elle est illustrée par des diagrammes de sélection des études, présentés dans les chapitres concernés, en fonction des critères considérés.

3.2.3. Données de suivi des patients en France

La Banque nationale de données maladies rares (BNDMR) a transmis à la HAS un rapport statistique sur les données en vie réelle des patients atteints de galactosémie et de déficit en BIOT en France.

L'objectif de ce rapport est de fournir des informations sur le suivi des patients et d'estimer l'incidence sur la base des données renseignées dans l'entrepôt de données de santé BNDMR. Les résultats sont issus d'une analyse rétrospective multicentrique fondée sur les données figées au 01/03/2025. Ils visent à apporter en particulier :

- le nombre de patients suivis dans des centres de référence pour les maladies rares (CRMR) par année ;
- le nombre de patients nouvellement inclus dans des CRMR par année ;
- l'estimation du nombre de patients par année de naissance et nombre de patients pris en charge dans les 3 mois après la naissance.

À noter que, bien que des contrôles de cohérence soient mis en place, l'exhaustivité du recueil réalisé par le réseau des centres maladies rares n'est pas garantie par la BNDMR, ni la tenue à jour d'informations collectées par ces mêmes centres. De plus, l'incidence ne repose que sur les effectifs de patients pris en charge dans un centre expert maladies rares. Elle doit donc être considérée comme minimale à l'échelle de la France. Par ailleurs, en l'absence de DNN pour les deux maladies, des cas asymptomatiques peuvent ne pas être identifiés.

3.3. Critères d'évaluation

L'évaluation de la pertinence de l'extension au BIOT et à la GALT du programme national de DNN en France a consisté à s'assurer que ce dépistage remplisse bien les critères nécessaires à la mise en place d'un programme de dépistage néonatal systématique.

L'évaluation s'est appuyée sur les critères d'évaluation définis dans le guide méthodologique de la HAS pour l'intégration de nouvelles maladies au programme national du dépistage à la naissance (27) et la note de cadrage (28) (Figure 2).

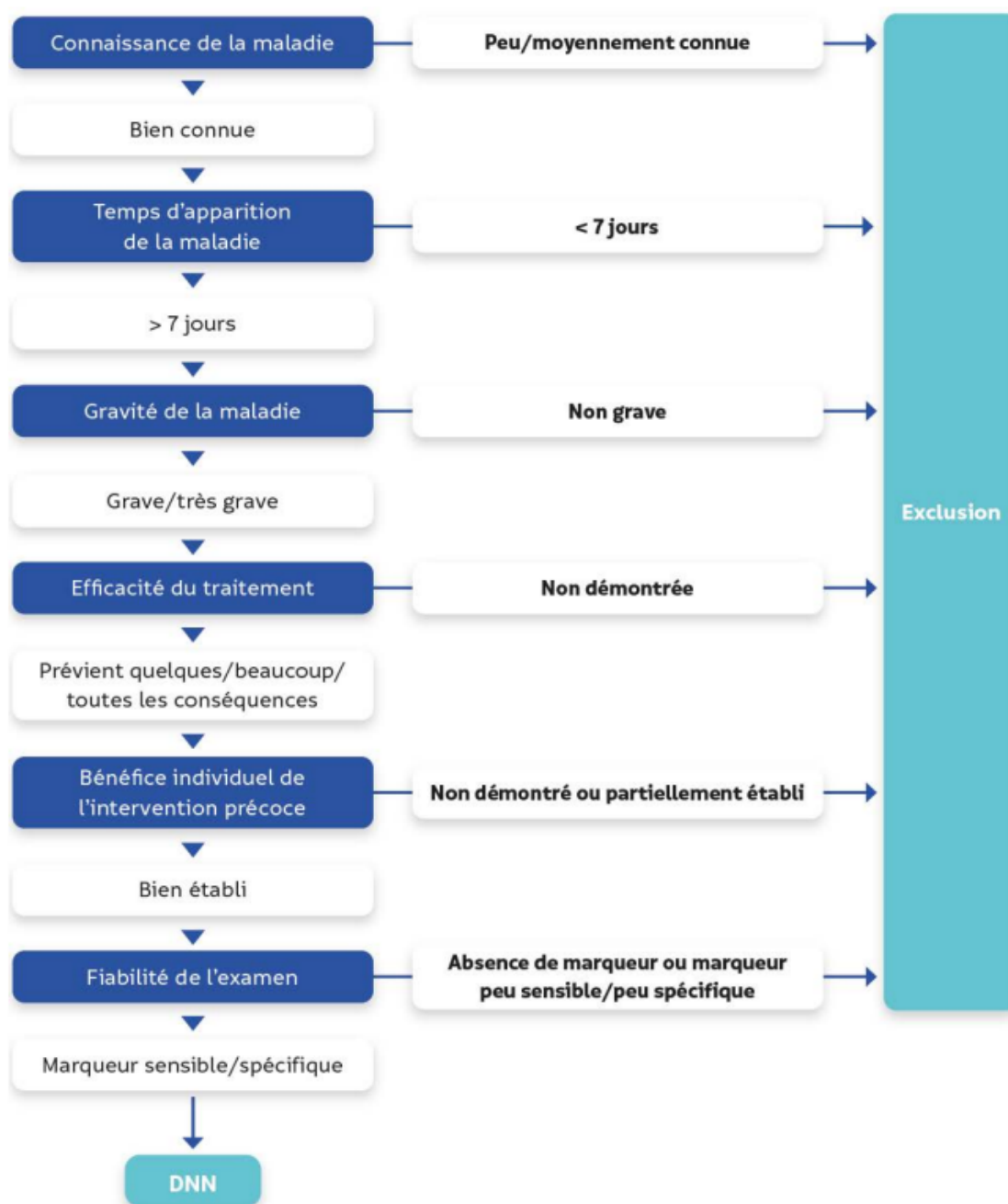


Figure 2. Logigramme d'analyse des maladies candidates au programme de DNN

L'évaluation intègre également les données du rapport statistique transmis par la Banque nationale de données maladies rares (BNDMR) sur l'incidence et le suivi des patients atteints de BIOT ou de GALT.

Pour chaque critère d'évaluation, une analyse des données de la littérature a été conduite de façon systématique. Pour répondre à certaines de ces questions, la synthèse des preuves sera déclinée selon les PICOT évaluant en particulier, dans le cadre du DNN de chacune des maladies BIOT et GALT (Tableau 4 et Tableau 5 **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) :

- ➔ l'efficacité du traitement ;
- ➔ le bénéfice individuel d'une intervention précoce ;
- ➔ la performance de l'examen.

Tableau 4. PICOT pour l'évaluation du bénéfice clinique et du bénéfice individuel du dépistage néonatal

Patients	Nouveau-nés
Intervention	Dépistage néonatal (DNN) de la maladie concernée, réalisé à partir d'un échantillon de sang séché
Comparateur	Absence de DNN, prise en charge après diagnostic clinique
Critères d'évaluation	<p>Efficacité du DNN (efficacité du traitement/bénéfice individuel d'un dépistage précoce) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – taux de survie ; – délai jusqu'au décès dans les formes les plus sévères ; – effets indésirables ; – errance diagnostique ; – hospitalisations ; – efficacité du traitement sur les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • fonction respiratoire (hyperventilation, apnée...), • fonctions métaboliques (troubles intestinaux, troubles de l'alimentation), • fonctions neurologiques et développement (poids corporel, échelle de comportement adaptatif de Vineland³, hypotonie, ataxie...) ; – pour le BIOT spécifiquement : <ul style="list-style-type: none"> • audition et vision, • symptômes dermatologiques (eczéma, alopecie, dermatite...) ; – comparaison de l'efficacité du traitement chez les patients présymptomatiques par rapport à celle chez les patients repérés cliniquement, en cas d'identification d'études comparatives ; – qualité de vie.
Types d'études	Études comparatives sur le bénéfice d'un diagnostic précoce par rapport à un diagnostic tardif (notamment avec contrôle historique dépisté de manière clinique), études rapportant l'effet du traitement dans la prévention des séquelles et des complications graves, études observationnelles, études de cas

Tableau 5. PICOT pour l'évaluation de la performance

Patients	Nouveau-nés
Intervention	DNN de la maladie concernée, réalisé à partir d'un échantillon de sang séché
Comparateur	Démarche diagnostique
Critères d'évaluation	<p>Performance de l'examen de dépistage :</p> <ul style="list-style-type: none"> – vrais positifs (les nouveau-nés positifs au test de dépistage et au test de confirmation) ; – valeur prédictive positive (proportion des nouveau-nés qui ont la maladie parmi ceux qui ont un résultat positif à l'examen) ;

³ Échelle de comportement adaptatif de Vineland (*Vineland Adaptive Behavior Scales*) : outil évaluant les comportements adaptatifs dans 4 domaines : communication (réceptive, expressive, écrite), autonomie (habiletés personnelles, domestiques, en communauté), socialisation (relations interpersonnelles, jeu et temps libres, capacités d'adaptation), motricité (motricité fine, motricité globale). Le score varie généralement de 20 à 160 pour chaque domaine. Un score plus élevé indique un niveau de comportement adaptatif plus développé.

	<ul style="list-style-type: none"> – taux de référence (correspond à la proportion de nouveau-nés qui ont eu un résultat de dépistage « positif » et qui ont été référés en vue d'une démarche diagnostique parmi les nouveau-nés qui ont participé au dépistage) ; – taux de détection (correspond à la proportion de nouveau-nés atteints de ces maladies qui ont été identifiés parmi les nouveau-nés ayant participé au dépistage) ; – capacité de l'examen à discriminer les différents phénotypes de la maladie (par la valeur de l'activité enzymatique résiduelle pour le BIOT et selon l'enzyme déficitaire pour GC).
Types d'études	Études comparatives, études observationnelles, études de cas

Par ailleurs, le rapport statistique transmis par la BNDMR a également été exploité en fonction des critères concernés.

3.4. Aspects déontologiques

En vue de constituer le groupe de travail, un appel à candidatures a été publié sur le site internet de la HAS et les sociétés savantes ainsi que les associations de patients concernées par la thématique d'évaluation ont été sollicitées (cf. Participants **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

La sélection des candidats est effectuée en fonction de leur expertise et de leurs éventuels liens d'intérêts au regard du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts. Elle tient compte également des modes et des lieux d'exercice représentés dans le souci de favoriser la parité.

La déclaration d'intérêts des candidats retenus par la HAS a été publiée sur le site <https://dpi.sante.gouv.fr> avant la première réunion du groupe.

À noter, les experts recrutés sont soumis à un certain nombre de principes qui relèvent de l'obligation de confidentialité (secret et discrétion professionnels), de l'obligation de loyauté et du devoir de réserve. Ils interviennent par ailleurs *intuitu personae* et ne représentent pas leur organisme professionnel ou leur association.

4. Revue des critères d'évaluation d'un DNN pour le déficit en biotinidase

4.1. Gravité et histoire naturelle de la maladie

4.1.1. Étiologie

Le BIOT est une maladie autosomique récessive causée par des mutations bi-alléliques du gène *BTD* (3p25), entraînant une activité réduite, voire nulle de l'enzyme biotinidase (29). Les patients ne peuvent alors pas recycler la biotine (vitamine B8⁴), indispensable à la synthèse de certains acides gras et glucides, ainsi qu'au métabolisme des protéines.

4.1.2. Différents types de déficit en biotinidase et histoire naturelle de la maladie

Une recherche systématique de la littérature a été réalisée pour identifier les études rapportant des données à large échelle de gravité du BIOT publiées entre 2019 et 2025. Une première recherche a été réalisée le 26/09/2024, puis actualisée le 08/04/2025. Le diagramme de sélection est présenté dans la Figure 3.

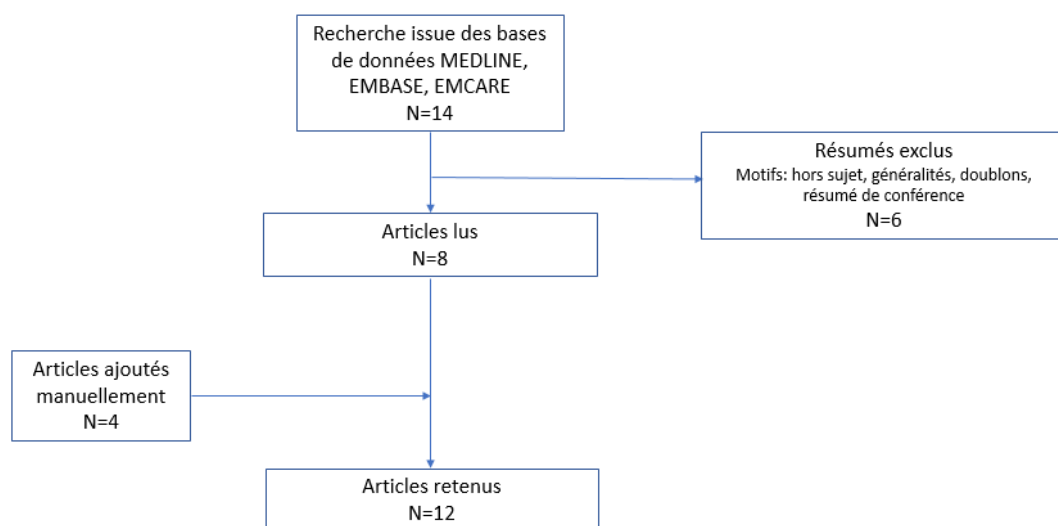


Figure 3. Diagramme de sélection sur la gravité du BIOT selon la revue systématique

Le BIOT (30) est une maladie génétique affectant le métabolisme de la biotine ou vitamine B8, ce qui empêche l'organisme de transformer correctement les protéines, les lipides et les glucides. Le BIOT se caractérise par de graves symptômes pouvant apparaître au cours des premiers mois de vie et pouvant conduire au coma puis au décès, du fait des dommages neurologiques importants qu'il peut entraîner dans sa forme la plus sévère.

Le BIOT est classifié selon une description fonctionnelle, estimée à partir de l'activité enzymatique sérique résiduelle moyenne calculée sur la population générale : il peut être profond (< 10 %) ou partiel

⁴ Aussi appelée vitamine H ou vitamine B7.

(10-30 %) (31). La maladie peut se manifester par des tableaux cliniques variés (32), affectant de manière très hétérogène le système nerveux, l'audition, la vision et la peau, comme l'ont rapporté plusieurs études de cas (33-40).

Par ailleurs, des complications d'ordre métabolique, telles que l'acidose métabolique avec cétose, l'hyperammoniémie, peuvent survenir. Cette dernière correspond à l'accumulation anormale d'acides organiques dans les urines, conséquence d'un dysfonctionnement des enzymes dépendantes de la biotine. De plus, des manifestations cliniques respiratoires peuvent aussi apparaître chez les patients BIOT (29).

Les patients diagnostiqués tardivement présentent souvent des signes cliniques sévères, tels que perte auditive pouvant être irréversible, neuropathie optique ou tétraparésie spastique (41). Chez ceux présentant une perte auditive, le délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic était en moyenne de 17,7 mois, contre 14,5 mois chez les patients sans atteinte auditive (42).

Une méta-analyse helvético-américaine portant sur 1 113 patients sur une période de 40 ans (144 articles retenus) indique que le BIOT affecte principalement cinq systèmes organiques : le système nerveux (67,2 %), la peau (53,7 %), la vision (34,4 %), l'ouïe (26,9 %) et le système respiratoire (17,8 %) (43). Les auteurs signalent un taux de mortalité, estimé à 1,7 %, associé à des complications aiguës sévères telles que le sepsis, la détresse respiratoire ou la défaillance multiviscérale. Ces données confirment que, sans prise en charge précoce, le BIOT peut évoluer rapidement et s'avérer fatal.

4.1.3. Conclusion sur la gravité et l'histoire naturelle de la maladie

En prenant en compte les données de la revue de littérature, la HAS formule les constats suivants.

- Le déficit en biotinidase (BIOT) est causé par des mutations bi-alléliques du gène *BTD*.
- Il empêche le recyclage de la biotine (vitamine B8), essentielle pour de nombreuses voies métaboliques.
- Il existe deux types de BIOT selon l'activité enzymatique sérique résiduelle : profond (< 10 %) et partiel (10-30 %).
- Les symptômes peuvent affecter le système nerveux, l'audition, la vision et la peau.
- Les formes profondes non traitées peuvent entraîner, dès les premiers mois de vie, des atteintes neurologiques graves pouvant conduire au coma, voire au décès.
- Les symptômes graves peuvent apparaître dès les premiers mois de vie.

Avis du GT

Les experts du GT sont d'accord avec les constats faits par la HAS. Par ailleurs, ils soulignent les points suivants.

- ➔ Il est essentiel de distinguer le déficit profond du déficit partiel en biotinidase. Le déficit partiel est généralement peu symptomatique, tandis que les formes graves, qu'elles apparaissent dès la période néonatale ou plus tard, sont toujours liées à un déficit profond, caractérisé par une activité enzymatique inférieure à 10 %.
- ➔ L'enjeu principal du DNN concernant le BIOT réside dans le déficit profond, compte tenu de ses conséquences significatives sur la santé des patients.
- ➔ Dans le cadre du DNN, les experts recommandent néanmoins la communication des résultats pour le BIOT partiel et préconisent un traitement systématique des patients par mesure de précaution. L'expérience acquise avec le DNN en routine permettra d'obtenir des données

en vie réelle, facilitant l’adaptation du traitement des patients et l’ajustement des seuils de positivité.

4.2. Épidémiologie

En l’absence de programme national de DNN, l’estimation de l’incidence est délicate, notamment en raison des décès précoces pouvant survenir dans les formes les plus sévères.

4.2.1. Incidence à l’étranger

L’incidence du BIOT rapportée dans la littérature varie entre 1/40 000 et 1/60 000 naissances, avec une estimation d’environ 1/137 000 pour les formes profondes et 1/110 000 pour les formes partielles (44). Une estimation fondée sur des données de programmes de DNN de sept pays européens situait l’incidence combinée à 1/47 486 (45).

Dans le cadre de cette évaluation, une recherche systématique de la littérature a été menée, avec une dernière mise à jour le 08/04/2025, afin d’identifier les études publiées entre 2019 et 2025 rapportant, à l’échelle internationale, des données populationnelles sur l’incidence du déficit en biotinidase. Le diagramme de sélection est présenté dans la Figure 4.

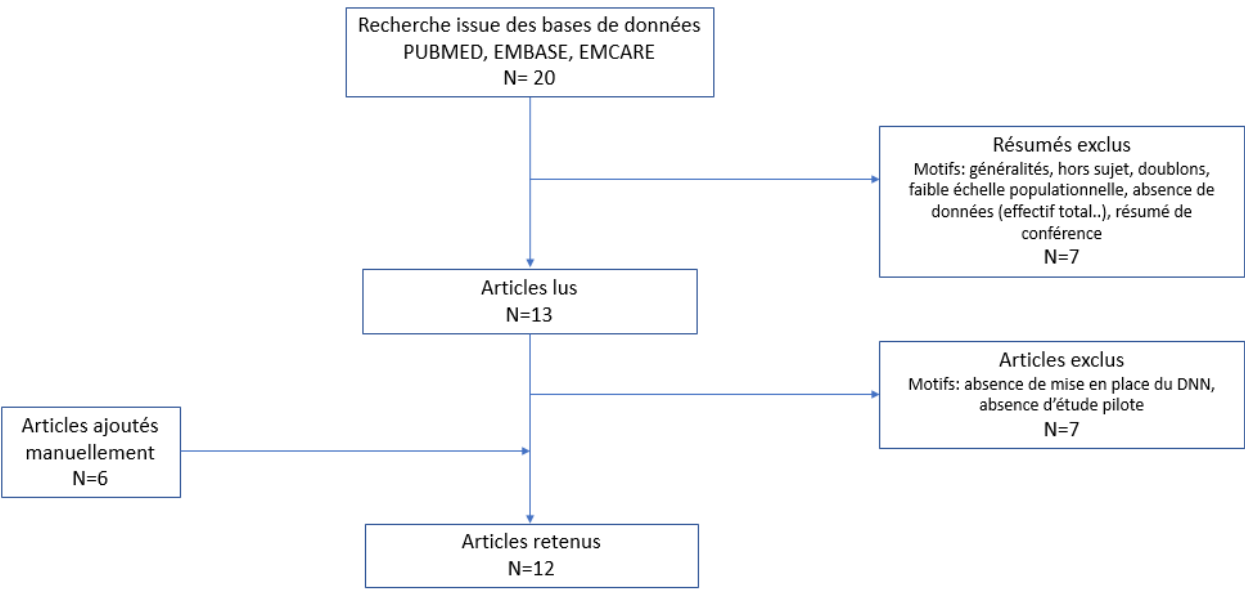


Figure 4. Diagramme de sélection des études sur l’incidence du BIOT à l’international

Le Tableau 6 présente les incidences du BIOT rapportées dans les études européennes.

Tableau 6. Incidence du BIOT en Union européenne

Pays, auteur, année	Nais- sances (n)	BIOT (n)	Incidence rapportée	~Cas pour 100 000 nais- sances	Commentaire méthodologique
EUROPE					

Pays, auteur, année	Nais- sances (n)	BIOT (n)	Incidence rapportée	~Cas pour 100 000 nais- sances	Commentaire méthodologique
Autriche (18)	2001 ~1,1 million	21 BIOT profonds 12 BIOT partiels	1:59 800 (BIOT pro- fond) 1:89 700 (BIOT par- tiel)	1,67 BIOT pro- fond 1,12 BIOT par- tiel	Étude prospective observation- nelle sur une cohorte nationale issue du DNN en Autriche DNN national programmé intro- duit en 1986
Hongrie (46)	2010 1 070 000	57 totaux (11 pro- fonds, 46 partiels)	1:18 700 (1:97 000 profond, 1:23 000 par- tiel)	Total : 5,35 Profond : ~1,03 Partiel : ~4,35	Étude observationnelle sur une large cohorte néonatale issue du DNN BIOT, concentrée sur la ré- gion ouest de la Hongrie au Centre de dépistage de Buda- pest entre 1989 et décembre 2008 DNN national programmé intro- duit en 1989
Suède 2010 (47)	637 452 nouveau- nés + 5 068 enfants adop- tés/immi- grés	13 totaux	1:49 000 ^a	2,04 ^a	Étude observationnelle rétros- pective sur les données de DNN en Suède sur 6 ans DNN national programmé intro- duit en 2002
Pays-Bas (48)	2016 Sud- Ouest : 304 982 National : 913 965	Sud- Ouest : 50 confirmés (6 pro- fonds, 44 partiels) National : 111 confir- més	Sud-Ouest : 1:6 100 (~1:50 830 profond ~1:6 931 partiel) National : 1:8 233 to- taux	Sud-Ouest : 16,39 (~1,97 pro- fond, ~14,43 par- tiels) National : 12,14 totaux	Étude rétrospective sur données nationales de DNN entre 2007 et 2012 DNN national programmé intro- duit en 2007
Tchéquie (49)	2019 181 396	21	1:8 638 ^a	11,6 ^a	Étude observationnelle rétros- pective à visée épidémiologique, sur la période 2010 à fin dé- cembre 2017
Norvège (50)	2020 NR	13 (dont 8 BIOT par- tiels)	1:35 489 ^a	2,82 ^a	Étude observationnelle rétros- pective, utilisant les données du programme national de DNN mis en place en Norvège, données entre 2013 et 2020, basé sur leur système électronique (eNBS) DNN national programmé intro- duit en 2012

Pays, auteur, année	Nais- sances (n)	BIOT (n)	Incidence rapportée	~Cas pour 100 000 nais- sances	Commentaire méthodologique
Italie 2020 (51)	466 182	75	1:6 300 ^a	15,9 ^a	Étude observationnelle rétrospective de DNN, fondée sur une cohorte de 466 182 nouveau-nés italiens dépistés entre 2008 et décembre 2020 En Italie, le DNN de la déficience en biotinidase a été recommandé au niveau national à partir de 2016 Avant cela, certaines régions, comme la Toscane, avaient déjà intégré ce test dans leur panel régional de dépistage néonatal
Italie 2020 (52)	293 784	37	1:5 996 ^a	16,7 ^a	Étude observationnelle rétrospective, s'appuyant sur les données de DNN issues du Centre régional de dépistage de Vérone (Italie). La période étudiée couvre les nouveau-nés diagnostiqués entre 2014 et 2020
Pologne 2022 (53)	1 071 463	15 totaux 6 profonds 9 partiels	1:66 966 totaux Profond : 1:178 577 Partiel : 1:107 146	Total : 1,49 Profond : ~0,56 Partiel : ~0,93	Étude observationnelle rétrospective sur les données du programme national de DNN en Pologne, entre 2006 et 2020 DNN national programmé introduit en 2006

^a L'étude ne distingue pas les formes partielles et profondes du BIOT, ou ne précise pas les formes dépistées.

À l'exception de la Tchéquie, les études retenues ont été menées dans le cadre de programme de DNN. Selon les données identifiées, le premier pays à avoir inscrit le BIOT au programme de DNN est l'Autriche en 1986, le dernier pays est la Norvège en 2012. Les programmes de DNN en Europe montrent que le BIOT « profond » a une incidence généralement comprise entre 1 cas pour 178 577 naissances (Pologne) à environ 1 cas pour 50 000 naissances (Pays-Bas, Autriche). Pour le BIOT « partiel », les incidences rapportées sont généralement plus élevées.

Le Tableau 7 présente les incidences du BIOT rapportées dans les études non européennes réalisées après la mise en place du DNN.

Tableau 7. Incidence du BIOT hors Europe

Pays, auteur, année	Nais- sances (n)	Biot (n)	Incidence rapportée	~Cas pour 100 000 nais- sances	Commentaire méthodologique
Turquie 2022 (54)	417 525	177	1:2 359	42,4	Étude transversale rétrospective, s'appuyant sur les données du programme de DNN dans la

Pays, auteur, année	Nais- sances (n)	Biot (n)	Incidence rapportée	~Cas pour 100 000 nais- sances	Commentaire méthodologique
					province de Diyarbakır (sud-est de la Turquie), couvrant les nais- sances de 2011 à 2020
Brésil (55) 2020	1 168 385	84	1:13 909 (1:178 577 profond, 1:107 146 partiel)	1,5 (~0,6 profond, ~0,9 partiel)	Étude observationnelle rétros- pective, s'appuyant sur les don- nées des nouveau-nés soumis au DNN entre mai 2013 et juin 2018 dans l'État de Minas Gerais
Arabie saoudite (56) 2020	56 632	2	1:28 316	3,5	Étude observationnelle rétros- pective, portant sur 56 632 nou- veau-nés dépistés entre janvier 2012 et décembre 2017 au centre unique de DNN du <i>Prince Sultan Military Medical City</i> de Riyad (Arabie saoudite)

En dehors de l'Europe, l'incidence du BIOT (toutes formes confondues) est très variable selon les pays, allant de 1 cas pour 2 359 naissances en Turquie asiatique à 1:28 316 en Arabie saoudite.

L'hétérogénéité des incidences rapportées peut s'expliquer par des facteurs méthodologiques, les études étant souvent monocentriques et rétrospectives, les seuils de dépistage du BIOT, mais aussi par des différences liées à la « pression évolutive » (sélection naturelle, dérive génétique, recombinaison, consanguinité, mutation, migration). La mise en place de programmes de DNN influence également les incidences observées selon les pays.

4.2.2. Incidence et prévalence en France

Au 3 décembre 2024, la Banque nationale de données maladies rares (BNDMR) recensait 49 cas de patients atteints en BIOT en France (57).

À la demande de la HAS, une extraction des données de la BNDMR a été réalisée et transmise à la HAS (données non publiées). Selon le rapport, au 1^{er} janvier 2025, la BNDMR faisait état de 45 patients avec un diagnostic confirmé de déficit en biotinidase.

Parmi les 51 patients « non porteurs sains », tous étaient encore en vie au 1^{er} janvier 2025. Pour une population de 68 606 000 habitants, la prévalence est ainsi estimée à 0,7 cas par million d'habitants.

Parmi les cas enregistrés dans la BNDMR, 9 patients étaient nés entre 2019 et 2024. Considérant le nombre de naissances en France sur cette période (n = 4 101 609), l'incidence est estimée à 2,2/1 000 000 naissances. À noter que l'incidence n'est basée que sur les effectifs de patients ayant eu une prise en charge au sein d'un centre expert maladies rares.

Les données indiquent par ailleurs qu'aucun décès n'est survenu avant l'âge de 2 ans depuis 2019. Toutefois, la faible proportion de cas détectés chez des enfants nés l'année même (au plus trois par an) suggère une détection encore limitée.

4.2.3. Conclusion sur l'épidémiologie de la déficience en biotinidase

À partir des données issues de la revue de littérature et de la BNDMR, la HAS établit les constats suivants.

- L'incidence du BIOT varie considérablement selon la forme et les pays. La forme partielle, peu symptomatique, est la plus fréquente. La forme profonde, sévère, a une incidence en Europe variant de 1:179 000 à 1:50 000 dans les pays ayant un programme de DNN du BIOT.
- En France, 45 cas confirmés étaient recensés dans la Banque nationale de données maladies rares (BNDMR) au 1er janvier 2025, avec entre 2 et 6 nouveaux patients suivis chaque année entre 2019 et 2024. Au maximum, trois patients étaient nés l'année de leur inclusion.
- Aucun décès avant l'âge de 2 ans n'a été rapporté depuis 2009 (hors années avec données manquantes). Bien que non exhaustives, ces données peuvent traduire une évolution globalement favorable sous traitement.

Avis du GT

Les experts du GT sont d'accord avec les constats faits par la HAS sur les données épidémiologiques.

4.3. Performance de l'examen de dépistage

4.3.1. Examens de dépistage et de confirmation diagnostique

La méthode historique de dépistage est celle fondée sur la colorimétrie (58). Dans certains programmes, elle est désormais réalisée par fluorimétrie (59) (semi-quantitatif). Cette dernière méthode semble être plus performante (sensibilité et spécificité) que la méthode colorimétrique (60). D'autres méthodes comme les tests multiplex sur plaque (59, 61), qui permettent d'augmenter le nombre d'enzymes évaluées en une seule fois, existent désormais. L'ensemble de ces tests complexifient la comparabilité des programmes de dépistage du fait de leur hétérogénéité.

En France, la fluorimétrie est utilisée dans le cadre du DNN, notamment pour dépister plusieurs maladies, parmi elles : la mucoviscidose, l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) et l'hypothyroïdie congénitale (HC).

Cette méthode permet de mesurer l'activité enzymatique ou la concentration de certains métabolites dans le sang séché sur buvard, contribuant ainsi à un diagnostic précoce et à une prise en charge rapide des nouveau-nés atteints de ces maladies.

Le diagnostic, en plus d'une mesure de l'activité enzymatique de la biotinidase (test biochimique), peut reposer sur des tests génétiques. Ces derniers consistent à réaliser des tests monogéniques : le séquençage du gène codant la biotinidase est d'abord effectué, puis une recherche de délétion ou de duplication est réalisée si un seul variant pathogène est identifié, ou si aucun variant n'est détecté (62, 63).

4.3.2. Résultats de performance de l'examen

La performance des examens de dépistage est mesurée à l'aide des indicateurs suivants : faux positifs (FP), faux négatifs (FN), sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP), valeur prédictive négative (VPN).

Une revue systématique de la littérature a été réalisée pour identifier les études rapportant des données de performance à large échelle pour le dépistage du BIOT. La recherche initiale a été effectuée le 26/09/2024, puis actualisée le 08/04/2025. Le diagramme de sélection est présenté dans la Figure 5.

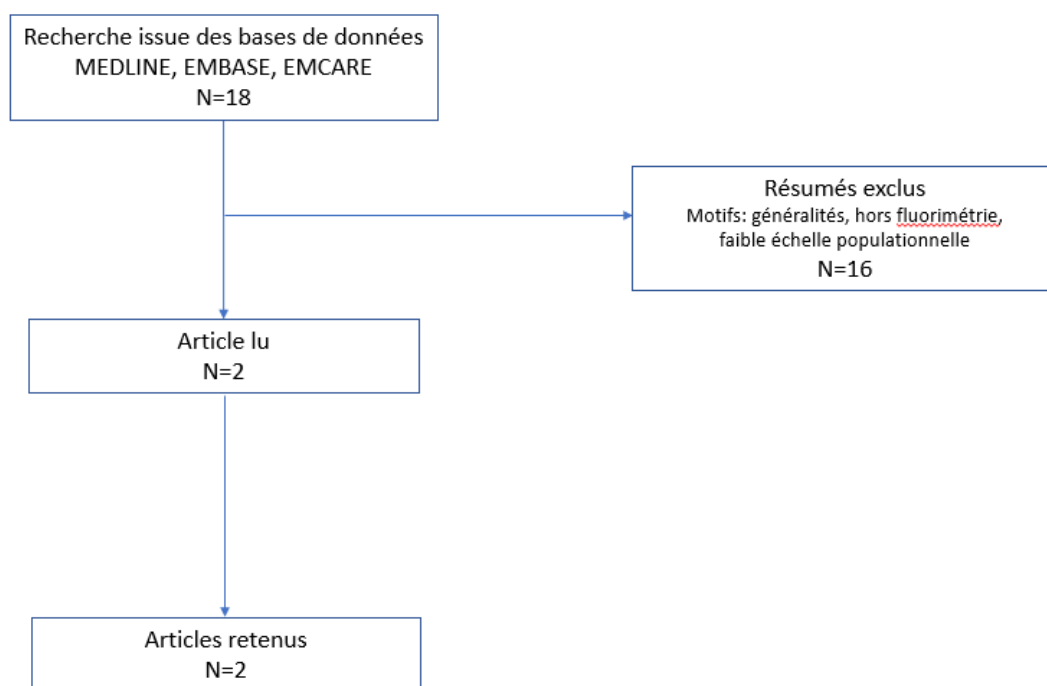


Figure 5. Diagramme de sélection des études sur la performance du dépistage du BIOT selon la revue systématique

La technique de dépistage utilisée en France dans le DNN des maladies métaboliques étant la fluorimétrie, les publications qui reposent sur des méthodes colorimétriques semi-quantitatives réalisées sur sang séché (Italie, États-Unis, Turquie, Brésil...) n'ont pas été retenues dans l'analyse.

Deux études, menées dans le cadre d'un DNN et présentant des données de performance avec la fluorimétrie, ont été retenues sur la période 2019-2025 (Tableau 8).

- La première étude a été menée en Italie sur 26 393 nouveau-nés dépistés entre 2018 et 2021 (Tableau 8 **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Le prélèvement a été réalisé entre 48 et 72 h après la naissance. L'activité enzymatique de la biotinidase a été mesurée, avec un retest sur le même échantillon en cas de résultat positif, au seuil de 85 U/dL. Tous les cas positifs après le retest avaient une activité enzymatique entre 10 et 30 % de la valeur dite « normale ». Les cas sont à considérer comme atteints de BIOT partiels. L'étude rapporte un taux de faux positifs de 0,3 %, une VPP de 18 % et un taux de détection de 1/1 649 (64).
- La seconde étude a été menée en Norvège (50) sur une population quasi exhaustive de 461 369 nouveau-nés. Au seuil de 60 U/dL, la VPP a été estimée à 72,2 %, la VPN à 100 %, le taux de détection à 1 cas détecté pour 35 489 nouveau-nés dépistés. Cinq cas faux négatifs ont été détectés.

Tableau 8. Étude rapportant des données de performance de l'examen de dépistage néonatal du BIOT

Auteur, année, référence	Pays, période, population (n)	Examen de 1 ^{re} intention	Examen de 2 ^e intention	Sensibilité %	Spécificité %	VP (n)	FP (n)	FN (n)	VPP (%)*	VPN (%)	Taux de détection**
Semeraro et al. 2022 (64)	Italie (région d'Abruzzo) (2018-2021) N = 26 393 Programme national	Activité de la biotinidase sur échantillon de sang séché par immunofluorescence semi-quantitative (seuil à 85 U/dL)	Retest si < 85 U/dL En cas de résultat positif : nouvel échantillon demandé	NR	NR	16 (après confirmation génétique)	0,3 % (effectif non renseigné)	NR	18 %	NR	1/1 649
Tangeraas et al. 2020 (50)	Norvège N = 461 369 selon l'eNBS entre 2012 et 2020 Programme national	Méthode semi-quantitative/fluorimétrie biotine-6-amidoquinoline comme substrat (kit GSP) seuil : < 60 U/dL		NR	NR	13 (dont 8 BIOT partiels)	5	0 (jusqu'à date de publication)	72,2 %	~100 %	1/35 489

Valeurs calculées selon les formules suivantes : * Valeur prédictive positive (VPP) : $VP/(VP+FP)$; ** Taux de détection : $VP/nb \text{ de NN ayant participé au DNN}$.

Abréviations : FN : faux négatif ; FP : faux positif ; N : nombre ; NR : non renseigné ; VP : vrai positif.

La chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS) permet aussi de mesurer l'activité enzymatique de la biotinidase et pourrait être utilisée seule à des fins de dépistage ou de diagnostic du BIOT. Selon plusieurs auteurs (65 , 66), le test multiplex présente une reproductibilité acceptable et permet une analyse relativement rapide du BIOT, avec un taux de FP très faible. Le débit élevé et la facilité de préparation des échantillons rendent, selon eux, faisable le DNN du BIOT. Cependant, compte tenu de l'utilisation encore récente et exploratoire de la MS/MS dans ce contexte, et du faible nombre de données publiées sur ses performances, cette technique n'est à ce jour pas déployée dans les programmes nationaux de DNN à l'international.

Données de performance issues des évaluations internationales antérieures

Au Québec, la revue systématique réalisée par l'INESSS sur des données antérieures à 2020 n'a identifié qu'une seule étude (47) utilisant la fluorimétrie pour le DNN. Elle rapporte 11 faux positifs sur 642 520 nouveau-nés dépistés, soit un taux de 0,002 %, suggérant un taux de faux positifs acceptable et compatible avec un programme de DNN.

La revue systématique conduite par le UK NSC a identifié quatre études rapportant des données de performance publiées entre 2012 et 2016 et menées en Europe et Amérique du Nord. Selon ces études, la VPP varie de 30 à 86 %. Les études suggèrent que moins d'un cas sur 10 initialement dépisté positif est atteint de BIOT profond. Plusieurs facteurs ont pu influencer la VPP : la prévalence, les seuils utilisés pour l'activité enzymatique et la séquence des tests (délai pour les retests notamment). En l'absence de suivi des cas négatifs dans ces études, le calcul de sensibilité et de spécificité n'a pas été possible (23).

Données de performance du DNN issues du réseau INAHTA

Parmi les pays ayant répondu au questionnaire soumis au réseau INAHTA, trois ont indiqué des données de performance du DNN du BIOT (Tableau 9).

Tableau 9. Données de performance du DNN du BIOT issues du réseau INAHTA

Pays (années de collecte des données)	Examen de dépistage	Spécificité (%)	VPP (%)	TFP (%)	Taux de rappel (%)	Commentaires
Allemagne (2022)	NR	99,97	9,13	NR	0,04 (n = 263)	24 cas de BIOT ont été détectés parmi 732 791 nouveau-nés (prévalence 1/30 533)
Italie (NR)	NR	NR	NR	NR	NR	Près de 0,1 % des nouveau-nés sont testés positifs au BIOT (formes partielles et profondes). Le taux de faux positifs (non précisé) est jugé acceptable et sans impact sur le flux du DNN.
Suède (2010-2025)	Méthode enzymatique ancienne (non précisée)	NR	70 (formes profondes et partielles)	NR	NR	

FP = faux positif ; NR = non renseigné ; TFP = taux de faux positifs ; VPP = valeur prédictive positive

4.3.3. Conclusion sur la performance de l'examen de dépistage

En considérant les données issues de la revue de littérature, la HAS formule les constats suivants.

- L'examen de dépistage par fluorimétrie est décrit comme plus performant que la colorimétrie en termes de sensibilité et de spécificité.
- En France, plusieurs maladies incluses dans le programme national de DNN, telles que l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie des surrénales et la mucoviscidose, sont dépistées par fluorimétrie. La majorité des laboratoires sont donc déjà équipés de ces techniques.
- Au cours des cinq dernières années, peu de publications ont rapporté des données de performance, et une seule a été retenue dans l'analyse rapportant un taux de faux positifs de 0,3 % (effectif inconnu). Une étude plus ancienne (2010) rapporte une sensibilité de 72,2 %, une spécificité proche de 100 % et un taux de détection de 1 cas pour 35 489 nouveau-nés.
- La spectrométrie de masse (MS/MS) est encore peu utilisée dans le cadre du DNN, mais plusieurs études révèlent un taux de faux positifs très faible, en faveur de la faisabilité du DNN du BIOT par cette technique multiplex.

Avis du GT

Les experts du GT sont d'accord avec les constats faits par la HAS. Ils soulignent les points suivants.

- ➔ Le DNN du BIOT peut être réalisé sur un automate GSP (*Genetic Screening Processor*), déjà présent dans plusieurs CRDN en France, avec un déploiement progressif de cet équipement haut débit. Il s'agit d'une technique éprouvée.
- ➔ Le taux de 0,3 % de faux positif dans l'unique étude retrouvée dans la revue systématique de la littérature récente paraît trop élevé par rapport à ce qui est attendu en pratique. L'étude présente de nombreux risques de biais.

4.4. Information en temps utile

Pour être utile, il est indispensable que le résultat de l'examen de dépistage soit disponible avant l'apparition des symptômes caractéristiques ou graves de la maladie, afin de prévenir des tableaux cliniques pouvant être irréversibles.

Compte tenu de l'évolution rapide de la maladie, où les premiers symptômes peuvent survenir dès les premiers jours de vie ou plusieurs années après la naissance, une errance diagnostique de plusieurs mois compromettrait l'efficacité d'une prise en charge optimale. L'objectif majeur du DNN est donc d'éviter cette période d'errance diagnostique et de permettre le diagnostic de la maladie avant la survenue et le développement de symptômes irréversibles.

4.4.1. Âge d'apparition des symptômes et délai de diagnostic en l'absence du dépistage néonatal populationnel

Une revue systématique de la littérature a permis d'identifier les publications rapportant des délais d'apparition des symptômes dans le déficit en biotinidase. La recherche a été réalisée le 05/03/2025. Le diagramme de sélection des études est précisé dans la Figure 6.

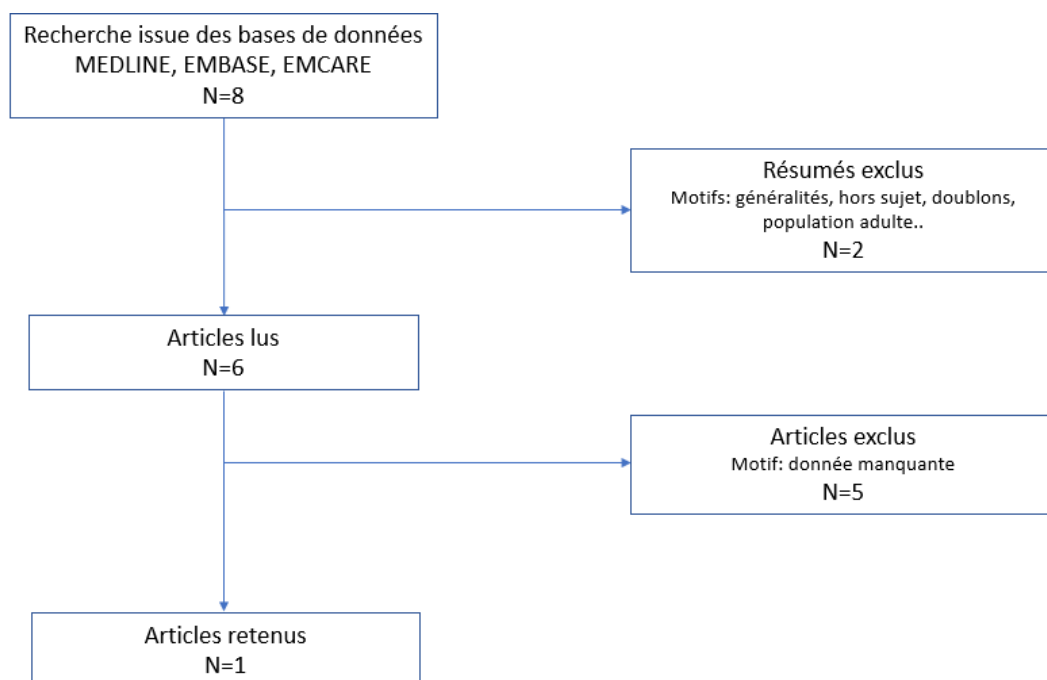


Figure 6. Diagramme de sélection des études sur l'âge d'apparition des premiers symptômes dans le BIOT

Le Tableau 10 présente les délais de survenue des premiers symptômes et de diagnostic des cas de BIOT.

Tableau 10. Âge d'apparition des symptômes et délais de diagnostic pour le déficit en biotinidase

Auteur, année, pays (source)	Type d'étude	Nombre de cas de BIOT inclus	Âge d'apparition des symptômes BIOT (moyenne, jours)	Âge au diagnostic BIOT (jour, moy/med, min, max)	Délai entre symptômes et diagnostic BIOT (jours, min, max)
Ahmed S. <i>et al.</i>, 2021, Pakistan (67)	Étude observationnelle rétrospective monocentrique (2010/2019)	N = 32 (dont 5 BIOT partiels et 28 BIOT profonds)	NR	Med, BIOT profond : 171 (IQR : 81-1 022) Med, BIOT partiel: 300 (IQR : 25-1 540)	NR (les 5 BIOT partiels dans cette étude présentaient des symptômes cliniques évidents au moment du diagnostic, à l'âge de plusieurs semaines ou mois)

Moy : moyenne ; Med : médiane ; NR : non renseigné

Aucune étude française ou européenne récente n'a été identifiée. La seule étude retenue a été menée hors Europe. Elle est observationnelle et porte sur un faible effectif de patients atteints de BIOT. Son caractère rétrospectif, monocentrique, l'absence de détails sur certains cas et sa faible transposabilité au contexte français du fait d'une organisation des soins différente appellent à une interprétation prudente.

Âge d'apparition des symptômes

En l'absence de DNN, l'étude d'Akgun *et al.* rapporte un âge moyen d'apparition des symptômes de 105 jours, soit environ 3,5 mois. Ces données confirment celles de Wolf *et al.* (32), qui décrivent une survenue des symptômes du déficit profond dès la première semaine de vie et jusqu'à 10 ans, avec une moyenne autour de 3,5 mois. Une étude rétrospective menée en Italie (68) signale également des cas précoces, dès la première semaine. En France, selon les PNDS (44), les signes cliniques peuvent apparaître dès les premières semaines, avec une fréquence accrue au cours des premiers mois.

Âge au diagnostic

En l'absence de DNN, l'âge médian au diagnostic varie selon les études : entre 30 jours tous phéno-types confondus (69), 171 jours pour les formes profondes et 300 jours pour les formes partielles (67). Une méta-analyse rétrospective helvético-américaine couvrant 40 ans (43) indique que chez environ deux tiers des patients symptomatiques, le diagnostic est posé dans les trois mois suivant les premiers signes. Toutefois, des données précises sur les âges au moment du résultat positif, de la confirmation et du traitement ne sont pas disponibles, limitant l'analyse de la précocité de la prise en charge. Par ailleurs, 21,5 % des patients symptomatiques ont été diagnostiqués plus d'un an après l'apparition des signes. En France, la BNDMR indique le délai médian entre la naissance et la première prise en charge, mais ne renseigne pas la date d'apparition des premiers symptômes (Tableau 11).

Tableau 11. Délai médian de prise en charge des patients inclus dans la BNDMR entre 2019 et 2024

Années	Nombre de patients nés et inclus dans la BNDMR	Délai médian entre la date de naissance et la 1 ^{re} prise en charge (mois, écart-type)
2019	3	21 [12-39]
2020*	1	13 [13-13]
2021*	2	16 [9-23]
2022	1	5 [5-5]
2023	1	3 [3-3]
2024	0	NA

NA : non applicable

* Données à interpréter avec précaution compte tenu des retards potentiels de prise en charge durant la période Covid-19

Les données de la BNDMR suggèrent une amélioration du délai médian de prise en charge des patients atteints de BIOT, passant de 21 mois [12-39] en 2019 à 3 mois [3-3] en 2023 (donnée manquante pour 2024). Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence, les effectifs annuels étant très limités (souvent un seul patient par an), ce qui limite leur représentativité.

4.4.2. Délai de rendu des résultats du DNN à l'étranger

Les études publiées entre 2019 et 2025 identifiées dans la revue systématique de la littérature, ayant rapporté des données sur les délais du DNN, proviennent d'analyses sur l'incidence de la maladie dans le cadre de programmes pilotes ou de programmes nationaux de DNN. Le diagramme de sélection des études incluses est présenté dans la Figure 7.

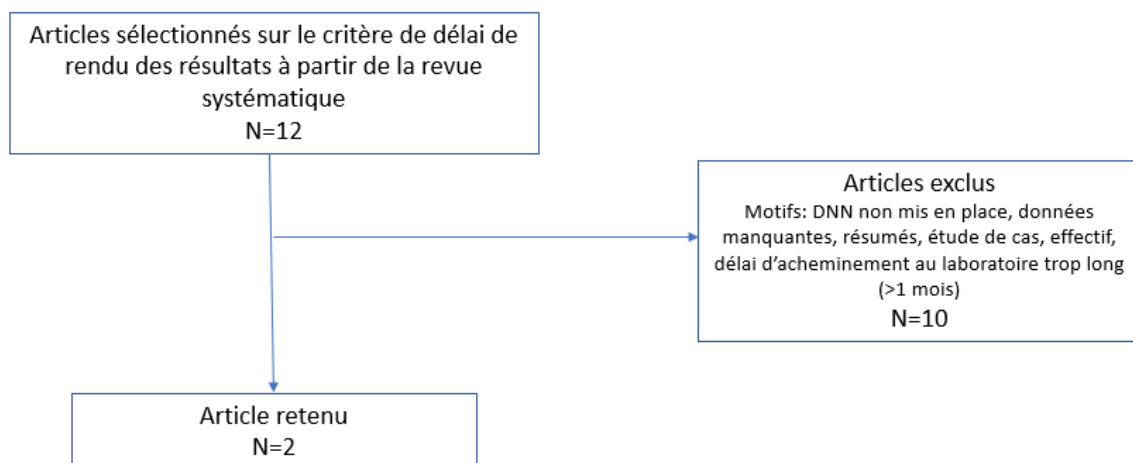


Figure 7. Diagramme de sélection des études publiées entre 2019 et 2025 rapportant des délais de rendu des cas de BIOT avec la mise en place d'un DNN

La revue systématique a permis d'identifier 2 études publiées entre 2019 et 2025, dont certaines données sont manquantes. Le Tableau 12 précise l'âge au prélèvement/diagnostic et le délai de rendu de l'information sur le diagnostic de BIOT.

Tableau 12. Âge au prélèvement et délai de rendu de l'information dans le cadre du DNN du BIOT

Auteur, année, pays, période d'étude	Nombre de cas de BIOT dépistés (n)	Âge au prélèvement (jours)	Âge au dépistage positif (jours, min, max)	Âge à la confirmation diagnostique (jours, min, max)	Âge au traitement (jours, min, max)
Maguolo <i>et al.</i> , 2021, Italie (52) Entre 2014 et 2020	37 sur 293 784	1,5-3	NR	NR Max : 15	NR
Bozduman Çelebi <i>et al.</i> , 2025, Turquie (70). Période d'étude rétrospective avec interviews en 2024	61	NR	NR	16,31 (min-max : 1-90 jours)	26,15 (min-max : 1-90 jours)

Selon les deux études décrites, le diagnostic de BIOT est confirmé dans les deux semaines suivant la naissance (min-max : 1-90 jours). Ces résultats sont à interpréter avec prudence dans la mesure où le système de santé et d'organisation du DNN ne permet pas une transposabilité totale au système français. Par exemple, l'âge au prélèvement est compris entre 1 et 3 jours dans les deux études, alors qu'en France, le prélèvement doit être réalisé au 2^e ou au 3^e jour de vie (soit entre 48 à 72 h).

Outre ces deux études réalisées dans le cadre du DNN, une autre étude rétrospective a été identifiée. Elle est menée en Turquie sur 112 patients diagnostiqués entre 2018 et 2020 dont 10 BIOT profonds, 88 BIOT partiels et 14 porteurs hétérozygotes. Sur ces 112 patients, 101 ont été diagnostiqués à la

suite du DNN, 5 ont eu un dépistage familial (BIOT partiel) et 6 ont été diagnostiqués à la suite de l'apparition de symptômes (2 BIOT partiels et 4 hétérozygotes). L'article ne permet pas de distinguer les patients issus du DNN pour le calcul de l'âge moyen au diagnostic. Ainsi, à titre informatif, dans cette étude, l'âge moyen au diagnostic (tous types de dépistage/diagnostic confondus) était de 251,3 jours ($\pm 758,5$), l'âge médian était de 30 jours [min : 10 ; max : 4 680]. Au total, 25 patients étaient symptomatiques au moment du diagnostic (69).

D'après une méta-analyse de Tankeu *et al.* ayant inclus 144 études portant sur le BIOT, dans les régions et pays où le DNN du BIOT est mis en place (nombres d'études et de concernés inconnus), les premiers résultats devraient être disponibles dans un délai de 7 à 10 jours après la naissance, tandis que le diagnostic est établi dans un délai de 3 mois pour près de deux tiers des enfants diagnostiqués sur signes cliniques. L'absence de données détaillées, l'ancienneté des études incluses (près de la moitié ont été menées entre 1982 et 2002), l'utilisation de techniques variées de diagnostic doivent inciter à interpréter les résultats de cette méta-analyse avec prudence (43).

Enfin, il est à noter que les délais de rendu des résultats du DNN tendent à être améliorés au fil des années. En Norvège par exemple, toutes maladies inscrites au DNN confondues, le délai médian de confirmation diagnostique est passé de 9 jours (étendue de 2 à 704 jours) durant la période 2012-2014 à 7 jours (étendue de 3 à 31 jours) entre 2015 et 2020. Le détail pour le BIOT n'est pas connu mais l'eNBS rapporte qu'aucun patient n'a présenté de symptômes avant la réception des résultats du dépistage le BIOT (50).

Autres informations trouvées dans les évaluations internationales

Dans le contexte québécois, l'INESSS considère que si le DNN du BIOT était mis en place, le rendu des résultats pourrait se faire dans un délai de 10 à 13 jours (25).

4.4.3. Conclusion sur l'information en temps utile

Au regard des données issues de la littérature, des bases de données françaises et des recommandations internationales, la HAS formule les constats suivants.

- En l'absence de DNN en population générale, les symptômes du déficit en biotinidase peuvent apparaître très précocement, dès la première semaine de vie, bien que l'âge moyen d'apparition soit estimé à environ 3,5 mois. Certains cas sévères peuvent rester non diagnostiqués jusqu'à l'âge adulte.
- En l'absence de DNN, le délai de diagnostic varie considérablement d'un contexte à l'autre. Les études rétrospectives menées hors Europe sans DNN indiquent un âge médian au diagnostic compris entre 30 et 300 jours selon le phénotype, avec un risque avéré de diagnostic très tardif (jusqu'à plus de 4 ans). Environ un cinquième des patients symptomatiques sont diagnostiqués plus d'un an après les premiers signes, compromettant ainsi la prévention des complications irréversibles.
- En France, les données de la BNDMR suggèrent une diminution du délai médian de prise en charge (de 21 mois en 2019 à 3 mois en 2023), bien que certains patients continuent d'être pris en charge tardivement, au-delà du seuil critique de trois mois. Le mode de recueil et l'effectif très limité doivent inciter à interpréter ces données avec précaution.

- Les études internationales indiquent qu'en contexte de DNN organisé, les premiers résultats peuvent être disponibles dans un délai de 2 semaines après la naissance, permettant une prise en charge avant la majorité des manifestations cliniques.
- Ces éléments confirment que l'introduction d'un DNN pour le déficit en biotinidase permettrait de réduire drastiquement l'errance diagnostique, de prévenir l'apparition de symptômes irréversibles et d'améliorer significativement le pronostic des enfants atteints.

Avis du GT

Les experts du GT sont d'accord avec les constats faits par la HAS. Ils soulignent les points suivants.

- ➔ Avec la fluorimétrie, les résultats pourront être rendus en 7 à 10 jours, comme pour les maladies déjà dépistées par cette technique dans le cadre du programme de DNN.
- ➔ Dans le cas du BIOT, le délai de confirmation par le laboratoire de diagnostic peut être assoupli pour limiter l'impact organisationnel puisque l'enfant suspecté peut être mis sous biotine sans risque dans l'attente du résultat du test de confirmation diagnostique.
- ➔ Le DNN du BIOT ne présente pas de difficulté particulière dans sa mise en œuvre mais l'augmentation du nombre de maladies dépistées aura un impact sur les filières de soins.
- ➔ Des efforts doivent être faits pour faciliter l'accès à la biotine en période néonatale, avec proposition de formulations de biotine adaptées aux poids des nouveau-nés positifs au dépistage, fournies aux parents par les pharmacies hospitalières.

4.5. Efficacité des traitements

Les formes sévères de la déficience en biotinidase sont marquées par une progression des troubles neurologiques, incluant l'hypotonie, les convulsions, l'ataxie, ainsi que des atteintes auditives et visuelles. En l'absence de traitement, ces manifestations peuvent conduire à des complications graves et irréversibles.

Il n'existe pas de traitement curatif permettant de restaurer définitivement l'activité enzymatique déficiente. Toutefois, une supplémentation précoce et continue en biotine permet de prévenir l'apparition des symptômes et d'améliorer significativement la qualité de vie des patients.

La prise en charge doit débuter dès le diagnostic et être adaptée à la sévérité des manifestations cliniques ainsi qu'à l'âge du patient (44). Elle est coordonnée par un centre de référence et repose sur une équipe multidisciplinaire impliquant des spécialistes tels que des neuropédiatres, médecins métaboliciens, et en fonction des signes cliniques, médecins MPR (médecine physique et de réadaptation), ophtalmologues, oto-rhino-laryngologistes (ORL).

D'autres professionnels peuvent également être impliqués, professionnels paramédicaux et médico-sociaux : orthophonistes, ergothérapeutes, neuropsychologues, kinésithérapeutes, psychomotriciens et autres professionnels des établissements ou services sociaux ou médico-sociaux (ESSMS).

Les associations de patients maladies rares jouent d'ailleurs un rôle essentiel dans l'accompagnement des familles et la sensibilisation à cette pathologie rare.

4.5.1. Prise en charge médicamenteuse

4.5.1.1. Traitement médicamenteux disponible

Selon le PDNS élaboré pour les situations d'urgence d'épilepsies vitamino-sensibles (44), le traitement du BIOT repose sur une supplémentation en biotine à vie, dont les doses dépendent de la sévérité (Tableau 13Tableau 13).

Aucune autorisation de mise sur le marché (AMM) n'est disponible dans l'indication. Le BIOT fait tout de même partie d'un registre d'ALD (cf § 6.2).

Tableau 13. Prise en charge pharmacologique selon le PNDS (par le CRMR Marseille/Lille)

Pathologie	Traitements pharmacologiques
Déficit en biotinidase (profond)	Biotine (5-10 mg/jour) <i>per os</i> , à adapter en fonction de la sévérité de la forme, sans modification de la dose en fonction de la prise de poids, en une prise Augmentation possible de la posologie à 15-20 mg/jour lors de la puberté
Déficit en biotinidase (partiel)	Supplémentation préconisée en biotine afin de prévenir l'apparition des symptômes (1-5 mg/jour)
Épisodes d'aggravation	Les maladies intercurrentes, grossesse, etc., peuvent nécessiter une adaptation temporaire du traitement

4.5.1.2. Résultats d'efficacité du traitement chez les patients symptomatiques

Une revue systématique de la littérature a permis d'identifier les publications rapportant un critère d'efficacité. La recherche a été réalisée le 10/10/2024 et mise à jour le 08/04/2025. Le diagramme de sélection des études est précisé dans la Figure 8.

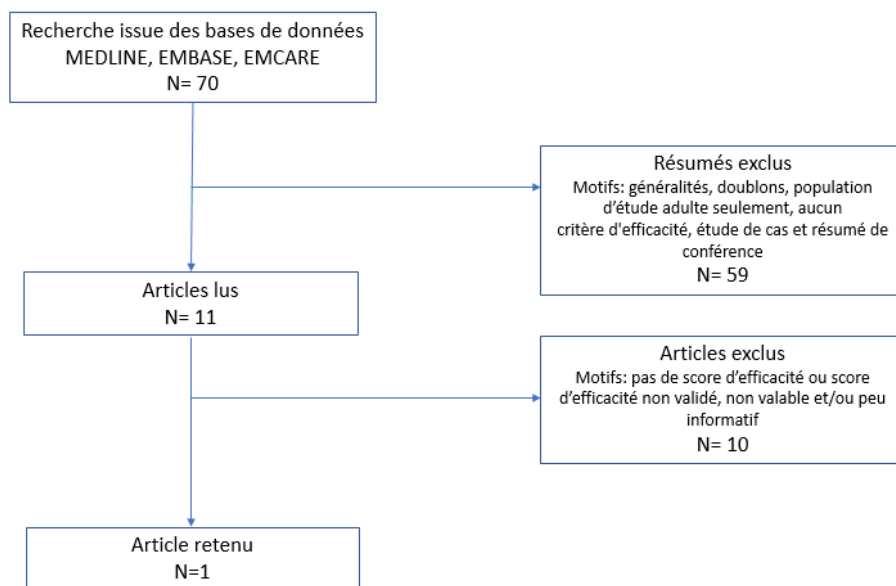


Figure 8. Diagramme de sélection des études rapportant l'efficacité des traitements dans le BIOT

La biotine est utilisée depuis plus de 30 ans dans le traitement du BIOT et son innocuité est bien établie. Aucune toxicité connue n'a été rapportée aux doses administrées, même pharmacologiques, et son utilisation est considérée comme sûre dans plusieurs pays (71).

Certains symptômes sévères tels que l'atrophie optique, la perte auditive ou le retard neurodéveloppemental peuvent toutefois être irréversibles. Des progrès, bien que limités, peuvent parfois être observés sur le plan neurodéveloppemental (32), mais encore en se penchant sur des études de cas de patient avec déficit profond en biotinidase, on remarque de bons progrès sur le plan visuel. Lorsque pris en charge précocement, le traitement tend à freiner, voire à restaurer partiellement l'acuité visuelle (72).

Aucune étude contrôlée spécifique n'a évalué directement l'efficacité du traitement du déficit en biotinidase (BIOT) détecté par dépistage néonatal. Toutefois, plusieurs séries de cas issues de la littérature suggèrent un bénéfice clinique important de la supplémentation en biotine, en particulier pour prévenir les manifestations neurologiques et sensorielles du BIOT profond.

Quelques études ont exploré la relation entre le traitement et la prévention/la disparition des symptômes. L'analyse de la littérature a notamment permis d'identifier un consensus d'experts chinois (73), selon lequel l'administration quotidienne de biotine permet de prévenir l'apparition des symptômes chez les patients asymptomatiques et de réduire, voire de faire disparaître, certaines manifestations chez les patients symptomatiques.

Par ailleurs, dans la méta-analyse de Tankeu *et al.* (43), 89,2 % des personnes traitées à la biotine ont présenté une amélioration clinique ou une stabilisation des symptômes. Parmi les cas pour lesquels une imagerie cérébrale était disponible, 7 patients sur 9 (77,8 %) ont montré une atténuation des anomalies neurologiques à l'IRM. La majorité des symptômes cliniques, tels que l'ataxie ou la faiblesse musculaire, étaient réversibles après traitement. En revanche, plusieurs études de la méta-analyse rapportent des séquelles jugées irréversibles, notamment une perte auditive, une atrophie optique ou un retard mental. Des cas isolés de réversibilité de la neuropathie optique ont néanmoins été rapportés.

Bien que les données disponibles soient issues principalement de séries de cas, la supplémentation en biotine semble permettre une prévention efficace des manifestations cliniques du BIOT profond,

particulièrement lorsqu'elle est initiée précocement (Möslinger *et al.*, 2001 ; Jay *et al.*, 2015 ; Szymanska *et al.*, 2015). En revanche, aucun bénéfice n'a été observé chez les patients asymptomatiques atteints de BIOT partiel, ce qui alimente le débat sur la pertinence du traitement systématique dans ces formes. L'étude de Möslinger *et al.* (2001), menée sur 33 patients autrichiens suivis pendant 12 ans, montre qu'aucun déficit intellectuel n'a été observé chez les patients atteints de BIOT profond traités précocement par biotine. En revanche, deux patients non traités ont présenté un déficit intellectuel modéré. Aucun symptôme n'a été rapporté chez les patients atteints d'un BIOT partiel non traités. Toutefois, cette étude comporte des limites méthodologiques importantes, notamment l'absence d'analyse statistique et l'hétérogénéité des outils d'évaluation neuropsychologique.

Dans une cohorte de 142 patients suivis au Michigan, aucune complication neurologique ou cutanée majeure n'a été observée chez les patients atteints d'un BIOT profond traités de manière continue. Les rares symptômes rapportés chez les patients atteints de BIOT étaient associés à des interruptions du traitement ou à des posologies inadéquates.

Par ailleurs, Szymanska *et al.* (2015) ont rapporté une amélioration rapide des symptômes (atteintes cutanées, retard de développement moteur, surdité ou atrophie du nerf optique) après l'introduction du traitement chez 22 patients polonais. Les deux patients identifiés par dépistage néonatal et traités précocement n'ont présenté aucun signe clinique.

4.5.1.3. Bénéfice d'un traitement précoce en phase présymptomatique

Dans l'étude italienne de Magulo *et al.* (52), les enfants atteints de BIOT dépistés à la naissance et traités à la biotine présentent des capacités comparables à celles des autres enfants, suggérant que le DNN participe à la prévention des atteintes neurologiques, y compris chez les patients atteints de déficit partiel ou profond en biotinidase. De manière concordante, un essai clinique exploratoire, mené en Turquie, comparant 61 patients diagnostiqués précocement par DNN à 49 enfants sains, indique que les enfants atteints de BIOT traités rapidement ne présentent pas de retards développementaux significatifs par rapport au groupe témoin ; aucune différence notable dans les scores d'intelligence n'est observée (70). En revanche, l'étude de Wolf *et al.* rapporte des cas de patients atteints de BIOT partiel (effectif non renseigné), identifiés par DNN ou sur critères cliniques, non adhérents au traitement, et présentant des tableaux neurologiques (épilepsie, retard psychomoteur, perte auditive, ataxie) (74). Un traitement précoce permet aussi une amélioration clinique marquée de symptômes tels que les convulsions, l'alopecie, les troubles métaboliques et les manifestations cutanées (75). L'effet thérapeutique est par ailleurs rapide : les lésions cutanées s'améliorent en 1 à 2 semaines, les convulsions cessent en quelques heures à plusieurs jours, et les anomalies métaboliques urinaires se normalisent en 1 à 4 semaines (73).

4.5.2. Prise en charge non médicamenteuse

En l'absence de dépistage néonatal systématique du déficit en biotinidase, la prise en charge non médicamenteuse vise à repérer précocement les troubles neurologiques, sensoriels et métaboliques, à les traiter et à surveiller leur évolution pour optimiser le développement et le bien-être des patients. Cette prise en charge non médicamenteuse, exclusivement symptomatique, s'appuie sur une approche multidisciplinaire visant à améliorer la qualité et l'espérance de vie. Elle inclut la prévention et le traitement des complications, notamment neurologiques, auditives et ophtalmologiques, à travers un suivi régulier et des interventions adaptées : kinésithérapie, ergothérapie et orthophonie en cas de troubles du langage. Sur le plan nutritionnel, la consommation d'œufs crus est déconseillée en raison de la présence d'avidine qui diminue la biodisponibilité de la biotine libre. Par ailleurs, un suivi

métabolique régulier est recommandé pour tous les patients atteints de BIOT, comprenant la surveillance du pH sanguin, des lactates et des acides organiques urinaires, tous les 3 mois la première année, puis tous les 6 mois par la suite (44).

4.5.3. Conclusion sur l'efficacité des traitements

Sur la base de l'analyse conjointe de la littérature et des données du BNDMR, la HAS fait les constats suivants.

- Les formes sévères de BIOT peuvent entraîner des atteintes neurologiques, auditives et visuelles graves, souvent irréversibles en l'absence de traitement précoce.
- Il n'existe pas de traitement curatif permettant de restaurer l'activité enzymatique déficiente.
- La supplémentation à vie en biotine constitue le traitement de référence. Bien tolérée et sans toxicité connue, elle permet, dans la majorité des cas, de prévenir ou corriger les manifestations cliniques, en particulier si elle est initiée en phase présymptomatique grâce au dépistage néonatal (DNN).
- Le traitement précoce permet ainsi :
 - la prévention des atteintes neurologiques graves ;
 - une amélioration rapide des symptômes (convulsions, lésions cutanées, troubles métaboliques) ;
 - un développement neurocognitif normal chez les enfants traités dès la naissance.
- Certains symptômes déjà installés (atrophie optique, perte auditive, troubles du développement) ne sont pas toujours réversibles et ils peuvent alors persister malgré la mise en place du traitement, surtout lorsque le traitement survient tardivement dans l'évolution de la maladie.
- La prise en charge des patients symptomatiques (car traités tardivement) doit être multidisciplinaire, coordonnée par un centre de référence et adaptée à la sévérité clinique :
 - neuropédiatres, médecins métaboliciens, MPR, ORL, ophtalmologues ;
 - professionnels paramédicaux (kinésithérapeutes, orthophonistes, ergothérapeutes, etc.).
- Une surveillance métabolique régulière est recommandée, ainsi qu'une éducation nutritionnelle (éviction des œufs crus contenant de l'avidine).

Avis du GT

Les experts du GT sont d'accord avec les constats faits par la HAS. Ils rappellent que de nombreuses publications antérieures à 2019 rapportent des données d'efficacité de la biotine et sa facilité d'utilisation. Ils insistent sur l'importance de tirer parti des données déjà publiées, en cohérence avec l'objectif 23 du PNMR4, qui vise à améliorer la collecte et la réutilisation des données de santé.

4.6. Bénéfice individuel du dépistage

Le DNN du BIOT pourrait permettre, selon les publications retenues, de confirmer le diagnostic dans un délai médian de 1 à 2 semaines, diminuant ainsi l'errance diagnostique. Cela constituerait un bénéfice individuel direct, mais également un bénéfice pour la famille (76).

Le bénéfice individuel du DNN du BIOT s'appuie en priorité sur les bénéfices liés à la santé du nouveau-né (réduction de la morbi-mortalité) et à l'amélioration de sa qualité de vie.

Avec le traitement adapté, le DNN pourrait permettre d'éviter de nombreuses dégradations, dont les complications neurologiques, auditives et ophtalmologiques.

4.6.1. Bénéfice individuel sur les aspects cliniques

Les bénéfices liés à la santé sont rapportés dans le chapitre 4.5.1 relatif à la prise en charge médicale. Pour rappel, chez les patients traités, les données rapportent une réduction de la morbi-mortalité, incluant une amélioration des fonctions neurologiques, une prévention des complications auditives et visuelles, ainsi qu'une réduction des manifestations cutanées et métaboliques. Ces éléments indiquent un bénéfice clinique du DNN du BIOT chez les nouveau-nés (32, 52, 73). Par ailleurs, l'étude nationale autrichienne après l'instauration du DNN BIOT donnait l'exemple d'une patiente atteinte de déficit en biotinidase (BD) profond n'ayant pas été traitée avant l'âge de 14 ans. À cet âge, son quotient intellectuel était alors significativement inférieur à celui de ses deux frères également atteints d'un déficit profond, traités respectivement à l'âge de 4 ans et de 8 semaines (18).

D'après une autre étude comparative (71), les enfants atteints d'une forme profonde de déficience en biotinidase non dépistés précocement seraient susceptibles de développer des troubles irréversibles, dont certains signes de retard du développement. En revanche, les patients diagnostiqués au moyen du DNN et traités précocement par biotine afficheraient un développement somatique et psychomoteur normal, sans atteintes oculaires ni auditives.

4.6.2. Bénéfice individuel sur la qualité de vie

Outre les améliorations cliniques et la prévention des complications observées sous traitement après un DNN du BIOT, plusieurs bénéfices liés à une amélioration de la qualité de vie ont été rapportés dans la littérature.

Une première recherche a été effectuée le 26/09/2024, puis mise à jour le 08/04/2025. La revue systématique de la littérature a permis d'identifier deux études contenant des données relatives à la qualité de vie des patients atteints de BIOT. Le diagramme de sélection est illustré dans la Figure 9.

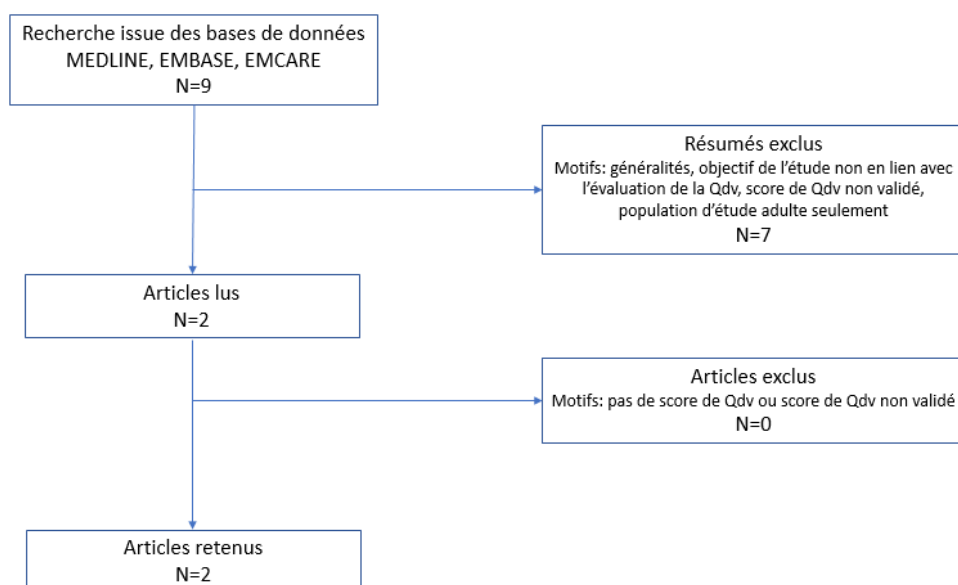


Figure 9. Diagramme de sélection des études sur la qualité de vie des patients avec BIOT

Le DNN du BIOT permet d'instaurer précocement un traitement par biotine, prévenant l'apparition de complications sévères telles que le retard neurodéveloppemental, l'hypotonie, les convulsions, la perte auditive ou les atteintes oculaires. Cette prise en charge précoce se traduit par une amélioration significative de la qualité de vie. Plusieurs études indiquent que les enfants diagnostiqués et traités dès la naissance conservent un développement neurologique normal et échappent aux handicaps permanents associés à un diagnostic tardif.

En Espagne, une amélioration de l'état de santé global et une réduction de la morbidité associée ont été observées chez les nouveau-nés dans les études pilotes (77). Cette amélioration concerne spécifiquement les enfants dépistés dès la naissance pour déficit en biotinidase, comparés à ceux dont la maladie ne serait détectée qu'*a posteriori* par suite de symptômes neurologiques ou dermatologiques (convulsions, ataxie, dermatose, déficits sensoriels...).

Ces enfants, dépistés précocement et traités immédiatement par supplémentation en biotine, sont restés asymptomatiques et ont présenté un développement neurologique normal dès la première année, contrastant fortement avec les cas diagnostiqués tardivement qui souffrent souvent de séquelles irréversibles. Sur le plan économique, l'analyse coût-utilité montre un ICER de 24 677 \$ par QALY gagnée, soit un excellent rendement. Ces preuves cliniques et économiques solides expliquent la décision ministérielle de 2024, qui a intégré le BIOT au programme national de DNN.

Aux États-Unis, où le dépistage est en place depuis 1984, les bénéfices à long terme sont bien documentés : les enfants traités précocement présentent une autonomie fonctionnelle équivalente à celle de la population générale, un bien-être accru et un moindre fardeau familial et médical (78). Par ailleurs, une étude a montré que les parents d'enfants atteints de BIOT identifiés par dépistage présentaient des niveaux d'anxiété inférieurs à ceux des parents d'enfants témoins – ces derniers étant constitués de 49 enfants et de leurs parents consultant aux services de pédiatrie ambulatoire du même hôpital, durant la même période, sans pathologie physique chronique ni antécédent psychiatrique –, ce qui suggère un impact positif du DNN sur le vécu psychologique des familles (70).

Le dépistage précoce du BIOT permet ainsi aux patients de mener une vie sans limitations majeures, préservant leur potentiel de développement et leur intégration sociale.

4.6.3. Conclusion sur le bénéfice individuel

L'analyse de la littérature fait ressortir les constats suivants concernant le bénéfice individuel du DNN du BIOT.

- Le DNN du BIOT permettrait en premier lieu de diagnostiquer la majorité des patients à un stade encore présymptomatique, dans un délai médian de 10 à 15 jours, et en second lieu de réduire significativement l'errance diagnostique.
- La mise en place d'un traitement précoce par biotine, consécutive au dépistage, est associée à une diminution de la morbi-mortalité, avec une amélioration des fonctions neurologiques et une prévention des complications auditives, visuelles, cutanées et métaboliques.
- Chez les nouveau-nés dépistés et traités précocement, les données disponibles indiquent un développement somatique et psychomoteur comparable à celui des enfants non atteints, sans séquelles auditives ni ophtalmologiques.
- Les retours d'expérience en Espagne et aux États-Unis, où le DNN du BIOT est respectivement en place depuis 2024 et 1984, font état d'une amélioration de l'état de santé global des patients, d'une réduction de la morbidité à long terme et d'un bénéfice documenté sur la qualité de vie.
- En synthèse, le DNN du BIOT apporterait un bénéfice individuel significatif en permettant l'instauration précoce d'un traitement préventif, conduisant à une amélioration de l'état de santé, de la qualité de vie et du développement global des enfants atteints.

Avis du GT

Les experts du GT sont d'accord avec les constats faits par la HAS. Ils soulignent par ailleurs que les patients ayant une forme tardive de BIOT ont une période d'errance diagnostique plus longue avec apparition de symptômes irréversibles. Cela renforce, selon eux, la nécessité d'un dépistage précoce, essentiel pour améliorer la prise en charge des patients.

5. Revue des critères d'évaluation pour la galactosémie

5.1. Gravité et histoire naturelle de la maladie

5.1.1. Étiologie

Il existe différentes formes de galactosémie (type I à IV). Elles sont dues à des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites des gènes *GALT* (9p13), *GALK1* (17q25), *GALE* (1p36) et *GALM* (2p22), codant les quatre enzymes clés du métabolisme du galactose, dont le déficit entraîne une insuffisance de catabolisme du galactose par la voie de Leloir (79, 80). Plus de 300 mutations ont été signalées à ce jour. Le variant pathogène le plus courant chez les descendants européens est *GALT* c.563A>G (*p.Gln188Arg*), qui représente 65 % de tous les allèles galactosémiques, suivi par le variant *GALT* c.855G>T (*p.Lys285Asn*). Ces deux variants sont associés à une faible activité *GALT* et à un mauvais pronostic (81).

Les quatre formes de la maladie ont un mode de transmission autosomique récessif.

5.1.2. Différents types de galactosémie et histoire naturelle de la maladie

Les quatre formes principales de la galactosémie dépendent de l'enzyme déficiente (79) :

1. **GALT (type I) : elle est caractérisée par un déficit en galactose-1-phosphate uridylyltransférase.** Plusieurs études ont mis en évidence des corrélations génotype-phénotype. Les principaux variants pathogènes identifiés sont associés à trois phénotypes distincts (82).
 - **La forme classique, sévère** et pouvant mettre en jeu le pronostic vital en l'absence de traitement, se caractérise par une activité enzymatique absente ou quasi indétectable dans les érythrocytes et le foie. Les manifestations graves chez le nourrisson non traité comprennent notamment une hypotonie, des difficultés alimentaires, des vomissements, une perte de poids, des saignements et un ictère. En l'absence d'arrêt de l'apport en galactose, le tableau clinique peut évoluer vers des atteintes hépatiques et rénales, une cataracte, une septicémie, voire le décès. D'autres symptômes comme un retard de croissance et un état léthargique peuvent également être observés. La *GALT* classique entraîne des complications à long terme, parmi lesquelles un déficit intellectuel et moteur, des troubles du langage, des cataractes fréquentes, ainsi qu'un hypogonadisme hypergonadotrope chez les femmes (82, 83).
 - **La forme clinique** correspond à une activité enzymatique résiduelle de 1 % à 10 % dans les érythrocytes. Les nouveau-nés atteints peuvent présenter une symptomatologie similaire à celle de la galactosémie classique.
 - **La forme biochimique** se caractérise par une activité enzymatique résiduelle dans les érythrocytes comprise entre 15 et 33 %. Le variant biochimique le plus fréquent est celui de **Duarte** (*p.Asn314Asp*), généralement associé à une absence ou à une atténuation des symptômes cliniques chez les enfants. Toutefois, les données restent contradictoires quant aux effets à long terme, notamment sur le plan neurologique (84).
2. **GALK (type II) : forme plus rare et généralement légère, liée à un déficit en galactokinase.** Elle se manifeste principalement par une cataracte isolée, néonatale ou juvénile, souvent sans les autres signes de la forme classique. En l'absence de traitement dès la naissance, la formation de cataractes en période prénatale ou néonatale peut conduire à la cécité (85, 86).

3. **GALE (type III)** : forme très rare causée par un déficit en galactose épimérase. La sévérité dépend de l'étendue de l'atteinte organique, avec des formes périphériques, intermédiaires ou généralisées (87). Dans sa forme sévère (généralisée), le tableau clinique est similaire à celui de la galactosémie classique, avec notamment un retard de croissance, un déficit cognitif et une cataracte (87).
4. **GALM (type IV)** : forme très rare et généralement légère, liée à un déficit en galactose mutarotase. Les symptômes observés semblent proches de ceux de la forme de type II, avec notamment une atteinte oculaire de type cataracte (88).

5.1.3. Conclusion sur la gravité et l'histoire naturelle de la maladie

En s'appuyant sur les données de la revue de littérature, la HAS identifie les éléments suivants relatifs à la gravité et à l'histoire naturelle de la galactosémie.

- La galactosémie regroupe un ensemble de maladies génétiques rares à transmission autosomique récessive, liées à des mutations des gènes GALT, GALK1, GALE ou GALM, codant pour des enzymes essentielles du métabolisme du galactose.
- La forme la plus fréquente et la plus sévère est la galactosémie de type I (forme GALT), caractérisée par une activité enzymatique absente ou quasi indétectable dans les érythrocytes et le foie. Les symptômes précoces incluent notamment une hypotonie, une insuffisance hépatique, des vomissements, une perte de poids, une cataracte et un risque de septicémie. En l'absence de prise en charge, le pronostic vital peut être engagé dès la période néonatale. Des complications à long terme sont également observées, telles qu'un déficit intellectuel, des troubles du langage ou un hypogonadisme hypergonadotrope chez les femmes, y compris chez les patients bénéficiant d'un traitement précoce.
- Certains variants de la forme classique présentent une activité enzymatique partielle dans les érythrocytes. Le plus fréquent est le variant de Duarte, souvent associé à des symptômes cliniques absents ou bénins chez l'enfant. Toutefois, les données restent contradictoires quant à l'impact à long terme des variants, notamment sur le plan neurologique.
- Les autres types de galactosémie sont plus rares et généralement moins sévères :
 - le type II (GALK) se manifeste principalement par une cataracte isolée, néonatale ou juvénile ;
 - le type III (GALE) présente une sévérité variable, allant de formes périphériques bénignes à une forme généralisée, dont les manifestations sont comparables à celles de la galactosémie classique ;
 - le type IV (GALM), très rare, entraîne des symptômes proches de ceux observés dans la forme de type II.
- ➔ L'expression clinique de la maladie dépend ainsi du gène en cause, du niveau de déficit enzymatique, de la précocité du diagnostic et de la mise en œuvre de la prise en charge thérapeutique.

Avis du GT

Les membres sont en accord avec les constats formulés et précisent les éléments suivants.

- ➔ La priorité du DNN, s'il est mis en place, doit être accordée à la forme la plus sévère et la plus fréquente de la galactosémie, à savoir la galactosémie de type 1 dans sa forme sévère (GALT, dont son variant clinique).
- ➔ Le variant de Duarte, généralement associé à des symptômes cliniques absents ou modérés chez les enfants, est à considérer comme un faux positif.

5.2. Épidémiologie

5.2.1. Incidence et prévalence à l'étranger

Une revue systématique de la littérature a été conduite le 08/04/2025 afin d'identifier, au niveau international, les études rapportant, à l'international, des données populationnelles sur l'incidence de la galactosémie. Le diagramme de sélection est présenté en Figure 10.

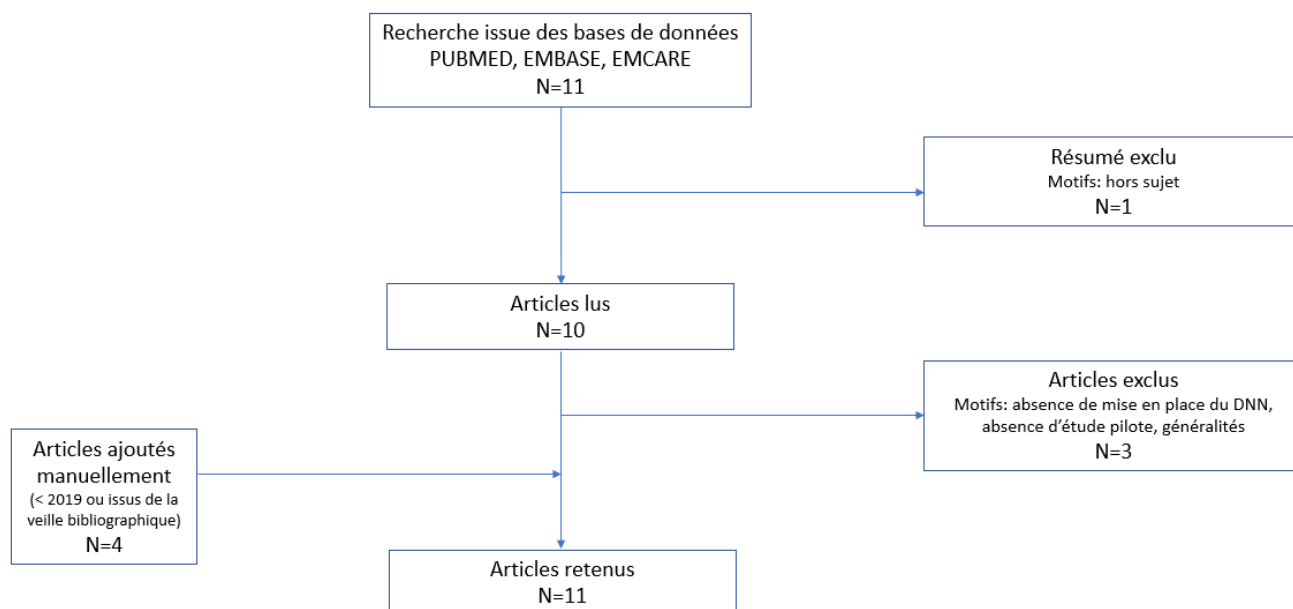


Figure 10. Diagramme de sélection des études sur l'incidence de la galactosémie à l'international

L'incidence de la galactosémie varie selon le type de déficit enzymatique, les pays et les groupes ethniques (79 , 81 , 89 , 90 , 91) (Tableau 14).

- La galactosémie de type I (forme classique – GALT) présente une incidence comprise entre 1/60 000 et 1/40 000 dans les pays occidentaux. Les taux les plus élevés sont observés en Irlande (1/24 000, jusqu'à 1/430 chez les gens du voyage), tandis que les taux les plus faibles concernent les populations d'origine suédoise (1/100 000) et japonaise (1/788 000). Le variant de Duarte serait environ dix fois plus fréquent que la forme classique aux États-Unis (92).
- La prévalence de la galactosémie de type II (GALK) varie de 1/2 200 000 à 1/40 000, avec une incidence particulièrement élevée dans la population Rom de Bulgarie et de Bosnie. En lien avec les migrations issues des conflits en ex-Yougoslavie, une augmentation des cas a été

constatée dans certains pays d'Europe occidentale. Ainsi, à Berlin, entre 1991 et 2010, le DNN a montré une incidence comparable à celle de la forme classique (1/40 000) (85).

- La forme généralisée de la galactosémie de type III (GALE) est extrêmement rare. Aux États-Unis, les programmes de DNN ont essentiellement identifié des formes périphériques ou intermédiaires, avec une incidence estimée à 1/70 000 chez les enfants d'origine européenne, contre 1/6 700 chez les enfants afro-américains. En Allemagne, une incidence de 1/340 000 a été rapportée entre 1991 et 2010 (85).
- Concernant la galactosémie de type IV (GALM), toutes populations confondues, l'incidence est estimée à 1/228 000. Elle est de 1/181 835 (IC 95 % : 1/80 909 – 1/543 334) chez les Japonais (88), de 1/10 388 dans la population africaine et de 1/1 716 145 dans une population européenne (non finlandaise), une estimation probablement sous-évaluée selon les auteurs (93, 94).

Tableau 14. Incidence de la galactosémie classique à l'étranger

Pays, auteur, année	Nais- sances (n)	Galacto- sémie classique (n)	Incidence rapportée	Cas pour 100 000 nais- sances	Commentaire méthodologique
EUROPE					
Royaume-Uni, Cantley <i>et al.</i> , 2024 (95)	6 642 787	172	1/38 621	2,59	Étude rétrospective multicen- trique
Pays-Bas, Welsink-Karssies <i>et al.</i> , 2020 (96)	NR	31	1/52 800	1,89	DNN en place depuis 2007. Étude rétrospective monocen- trique
Chypre, Papachristoforou <i>et al.</i> , 2019 (91)	NR	NR	1/31 000	3,23	Modélisation
Irlande, Pereira <i>et al.</i> , 2025	NR	217	1/17 936	5,58	DNN en place depuis 1972. Étude longitudinale rétrospective monocentrique
Irlande, Coss <i>et al.</i> , 2013 (89)	NR	130	1/16 476	6,07	Étude rétrospective multicen- trique. Incidence de 1/33 917 dans la population « non voya- geuse »
Allemagne, Hennermann <i>et al.</i> , 2011 (85)	683 675	NR	1/40 000	2,5	DNN en place depuis 1991. Étude rétrospective multicen- trique
HORS EUROPE					
Canada (Alberta), Hoang <i>et al.</i> , 2023 (97)	148 425	2	1/74 212	1,34	Étude rétrospective multicen- trique
Nouvelle-Zélande, Bernhardt <i>et al.</i> , 2023 (98)	503 938	4	1/125 000	0,8	Étude rétrospective multicen- trique
Turquie, Çelik <i>et al.</i> , 2022 (81)	299 027	49	1/6 103	16,39	Étude rétrospective monocen- trique.

Pays, auteur, année	Nais- sances (n)	Galacto- sémie classique (n)	Incidence rapportée	Cas pour 100 000 nais- sances	Commentaire méthodologique
Iran (Fars), Naseri <i>et al.</i> , 2024 (99)	1 187 436	160	1/7 421	13,7	Étude rétrospective monocentrique

Autres informations trouvées dans des évaluations internationales

Québec

Selon les experts consultés par l'INESSS, entre 17 et 19 patients atteints de galactosémie (type non précisé) étaient suivis dans les centres métaboliques en 2020. D'autres patients seraient pris en charge localement par un pédiatre et un endocrinologue et ne consulteraient un généticien qu'une fois par an. Le nombre de nouveaux cas diagnostiqués annuellement serait compris entre 1 et 3, mais ces estimations restent incertaines en l'absence de système de collecte de données structuré (26).

Royaume-Uni et Irlande

Un projet pilote mené entre 1988 et 1990 a estimé l'incidence de la galactosémie à 1/44 000 naissances vivantes au Royaume-Uni. Aucune estimation plus récente n'est disponible. Une étude menée en Irlande en 2013 a toutefois rapporté une incidence d'environ 1/34 000 dans la population non voyageuse et de 1/430 chez les gens du voyage (22).

5.2.2. Incidence et prévalence en France

Au 3 décembre 2024, la Banque nationale de données maladies rares (BNDMR) recensait 291 cas de patients avec une galactosémie de type I en France, dont 288 cas vivants. Moins de 10 cas ont été enregistrés pour les formes GALK et GALE, et aucun cas de GALM n'a été rapporté (57).

À la demande de la HAS, une extraction des données de la BNDMR a été réalisée et transmise à la HAS (données non publiées). Selon le rapport, au 1^{er} janvier 2025, la BNDMR faisait état de 283 patients avec un diagnostic confirmé de galactosémie (dont 277 cas de forme classique, 3 de type GALK et 3 de type GALE), ainsi que de 10 cas probables et 7 en cours d'évaluation diagnostique.

Parmi les 300 patients « non porteurs sains », 298 étaient encore en vie au 1^{er} janvier 2025. Pour une population de 68 606 000 habitants, **la prévalence est ainsi estimée à 4,34 cas par million d'habitants.**

Parmi les cas enregistrés dans la BNDMR, 54 étaient entre 2019 et 2024. Considérant le nombre de naissances en France sur cette période (n = 4 101 609), **l'incidence est estimée à 1,3/100 000 naissances.** À noter que l'incidence n'est basée que sur les effectifs de patients ayant eu une prise en charge au sein d'un centre expert maladies rares. Elle doit ainsi être considérée comme minimale à l'échelle de la France.

Les données indiquent par ailleurs deux décès survenus avant l'âge de 2 ans en 2022 et 2023. L'âge au moment du diagnostic de ces deux cas n'est pas connu.

5.2.3. Conclusion sur l'épidémiologie de la galactosémie

Sur la base des données issues de la littérature internationale, les registres épidémiologiques et les données françaises de la BNDMR, la HAS établit les constats suivants.

À l'international

- En Europe, l'incidence de la galactosémie classique (GALT) se situe généralement entre 1/60 000 et 1/40 000 naissances dans les pays occidentaux, avec des écarts notables selon les pays et l'origine ethnique (de 1/100 000 en Suède à 1/24 000 en Irlande).
- Les formes GALK et GALE sont bien plus rares, avec une prévalence généralement comprise entre 1/2 200 000 et 1/40 000 dans le monde, selon l'origine ethnique.
- La forme GALM a une prévalence estimée à environ 1/1 700 000 en Europe.

En France

- Au 1^{er} mai 2025, 283 cas confirmés ont été enregistrés, dont 98 % (n = 277) correspondent à une forme classique. Aucun cas de GALM n'a été recensé. **La prévalence de la GALT est estimée à 0,43/100 000 habitants**, soit très inférieure aux chiffres constatés à l'échelle de l'Europe.
- **L'incidence de la GALT est estimée à 1,3/100 000 naissances** (données 2019-2024).
- Considérant la nature des données, ces estimations de prévalence et d'incidence doivent être considérées comme des valeurs minimales pour la France.
- Deux décès avant l'âge de 2 ans ont été signalés au cours de la période 2019-2024.

Avis du GT

Les experts du GT sont d'accord avec les constats faits par la HAS.

5.3. Performance de l'examen de dépistage

5.3.1. Examens de dépistage

Les modalités de dépistage varient selon les pays ayant intégré la galactosémie dans leur programme de DNN (90, 100-102). Les deux principales techniques utilisées sont le dosage du galactose total (galactose-1-phosphate + galactose) et/ou la mesure de l'activité enzymatique de la GALT par fluorimétrie.

- Le dosage des métabolites du galactose total (TGAL) est rapide et adapté au dépistage de masse, mais il entraîne un taux élevé de résultats faussement positifs (notamment pour le variant biochimique de Duarte) ou faussement négatifs (dans le variant clinique où l'hypergalactosémie est moins marquée que dans la galactosémie classique) (82).
Un dosage du galactose-1-phosphate supérieur à 10 % suggère une galactosémie, sans toutefois permettre d'identifier l'enzyme déficiente.
- L'activité de la GALT est très sensible à celle de la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) ainsi qu'aux conditions de manipulation et de transport des échantillons (103, 104, 105).

La chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS) permet de mesurer aussi bien la concentration de galactose que l'activité enzymatique du GALT et pourrait être utilisée seule à des fins de dépistage ou de diagnostic de la galactosémie. Selon plusieurs auteurs, cette méthode, rapide à mettre en œuvre, présente en outre une meilleure spécificité que les techniques fluorimétriques et n'est pas sensible au déficit en G6PD (61, 106, 107). Cependant, compte tenu de son utilisation récente et encore rare dans le DNN de la galactosémie, les données publiées sur la performance sont limitées. **En outre, en France, les réactifs actuellement utilisés ne permettent**

pas, à l'heure actuelle, d'envisager la MS/MS pour le DNN de la galactosémie. La MS/MS ne sera ainsi pas évaluée dans le cadre de ce rapport.

Différentes séquences d'examens possibles

Plusieurs pays ont ainsi choisi de mesurer, en complément du galactose total, l'activité enzymatique de la GALT afin d'améliorer la performance du dépistage et de différencier indirectement la galactosémie classique, le variant de Duarte, ou un déficit en GALK ou GALE (cf. 5.3.3.1). En effet, une concentration élevée en galactose associée à une absence d'activité de la GALT indique une galactosémie classique, tandis qu'une concentration élevée en galactose avec une activité partielle de la GALT est évocatrice du variant de Duarte (Tableau 15). Enfin, une concentration élevée en galactose associée à une activité enzymatique normale de la GALT est compatible avec un déficit en galactokinase ou en galactose épimérase, ce qui nécessite la réalisation d'autres tests de confirmation.

Il convient de noter que d'autres facteurs, tels que le moment du dépistage, peuvent également influencer les résultats du DNN. Un dépistage réalisé trop tôt, ou chez des nouveau-nés soumis à un régime restreint en galactose (alimentation parentérale ou lait maternisé hypoallergénique), peut entraîner des résultats faussement négatifs, quel que soit le type de galactosémie.

Tableau 15. Formes suspectées de galactosémie en fonction de la mesure du galactose total et de l'activité enzymatique de la GALT

Mesure du galactose-1-phosphate	Activité GALT	Forme suspectée de galactosémie
Élevée	Nulle	GALT
Élevée	Légère	Variant de Duarte
Élevée	Normale	GALK ou GALE

Les deux examens (galactose total et activité enzymatique de la GALT) peuvent être réalisés simultanément ou de façon séquentielle, en fonction du résultat du premier test. L'ordre dans lequel ces examens sont effectués peut ainsi varier d'un pays à l'autre, voire d'une région à l'autre.

Les pratiques à l'étranger

- Aux Pays-Bas, par exemple, l'activité de GALT est mesurée en premier lieu, suivie du dosage du galactose total (galactose et Gal-1-P) comme second marqueur (108).
- En Nouvelle-Zélande, le dépistage suit l'ordre inverse : si le dosage des métabolites du galactose total (TGAL), réalisé en première intention, dépasse le seuil fixé, un second examen est alors réalisé sur le même échantillon, incluant le dosage du galactose, du Gal-1-P et de l'activité de GALT. Cette approche permet de détecter les déficits en GALT, GALK et GALE tout en évitant la détection du variant de Duarte (98).
- En Irlande, le DNN classique prévoit également un dépistage en deux temps entre le 3^e et le 5^e jour de vie : mesure de TGAL **par colorimétrie**, suivie le cas échéant de la mesure de l'activité de GALT **par fluorimétrie**. Pour les enfants jugés à haut risque (cas de galactosémie détecté dans la fratrie ou enfant issu de la population des gens du voyage), le dépistage est réalisé dès le premier jour de vie avec la mesure de l'activité de GALT en première intention, accompagnée d'un régime sans galactose dans l'attente des résultats (DNN dit « urgent ») (109).
- En Suède, le taux de faux positifs au dépistage de la galactosémie a été drastiquement réduit (< 0,01 %) grâce à un dépistage en deux temps : tous les échantillons sont d'abord testés avec

la méthode de Beutler (mesure de l'activité de GALT). Ceux présentant une activité inférieure ou égale à 15 % sont ensuite analysés pour leur concentration en galactose via la mesure de la galactose déshydrogénase (test rapide GAL-DH) (104).

5.3.2. Examen de confirmation diagnostique

Selon l'*International Clinical Guideline of Classic galactosaemia* établi en 2017, le test de référence pour la confirmation du diagnostic de GALT repose sur la mesure quantitative de l'activité de l'enzyme GALT dans les érythrocytes (méthode par fluorescence ou radioactive) et/ou par l'identification de variants pathogènes du gène *GALT* par séquençage moléculaire (90 , 106 , 107). Certains pays confirment le diagnostic de galactosémie par séquençage génétique (séquençage direct de tous les exons et des limites intron-exon du gène *GALT*), en utilisant de l'ADN extrait des lymphocytes périphériques (110).

Malgré ces recommandations, l'une des limites des études sélectionnées pour évaluer la performance du DNN était que la méthode de diagnostic utilisée était la présentation de symptômes cliniques et non la confirmation génétique (en raison de contraintes budgétaires principalement).

5.3.3. Résultats de performance de l'examen

Pour interpréter correctement les résultats de performance des examens de DNN de la galactosémie, il est nécessaire de savoir quelles maladies sont dépistées par les programmes de DNN et quels métabolites/enzymes sont ciblés par les examens. Chaque résultat de DNN doit être interprété en fonction de la méthode, des valeurs de référence, de l'âge au moment du prélèvement et des normes/seuils des laboratoires. Il existe en effet des différences dans les unités de concentration et des seuils de galactose total, rendant difficile la comparabilité des résultats des DNN entre pays.

5.3.3.1. Facteurs influençant les résultats du dépistage

Plusieurs facteurs peuvent influencer les résultats du dépistage.

- **Les conditions de stockage et d'acheminement** : une exposition à une chaleur excessive ou un retard dans l'acheminement des prélèvements peuvent conduire à des faux positifs (111).
- **L'apport alimentaire** : le galactose total n'augmente qu'en cas d'ingestion de lactose ; or, le colostrum maternel en contient peu. Ainsi, les nouveau-nés exclusivement allaités peuvent présenter des résultats faussement négatifs en raison d'un apport insuffisant en galactose (112). Le risque de faux négatif est également accru si le nourrisson a été nourri avec une formule sans galactose.
- **Les autres pathologies** : un syndrome de Fanconi-Bickel, la présence de malformations vasculaires hépatiques ou d'un déficit en G6PD peuvent conduire à des résultats faussement positifs (26).
- **Les variants cliniques et biochimiques** : le variant biochimique de Duarte, responsable d'une hypergalactosémie modérée, est généralement associé à un phénotype bénin en période néonatale. Son inclusion dans le spectre du dépistage augmente la sensibilité, mais au prix d'une hausse importante des faux positifs (83). En revanche, les nouveau-nés porteurs d'allèles hypomorphes de *GALT* ou atteints d'un variant clinique de la galactosémie sont exposés à un risque de faux négatifs : leur hypergalactosémie est souvent modérée et les tests respiratoires normaux, ce qui rend le seul test enzymatique insuffisant (82).

- **Les seuils de détection** : dans le cadre du DNN de la galactosémie en Nouvelle-Zélande, tous les cas de GALT diagnostiqués entre 2000 et 2008 présentaient des concentrations de TGAL compris entre 2,4 et 16,6 mmol/L. Cela a conduit à relever le seuil de dépistage à 1,5 mmol/L au lieu de 0,8 mmol/L, sauf pour les nourrissons en soins intensifs néonataux, chez qui le seuil est resté à 0,8 mmol/L en raison d'une consommation de lait potentiellement insuffisante, afin d'améliorer la VPP. Cependant, certains autres programmes ont abaissé leur seuil après la découverte de faux négatifs avec des concentrations de TGAL entre 0,5 et 1,0 mmol/L, au prix d'une augmentation significative du risque de faux positifs (incluant les variants de Duarte) et du recours aux tests de deuxième intention (98). Aux Pays-Bas, il a fallu neuf ans d'essais de différentes combinaisons d'examens et de seuils après l'inclusion de la galactosémie au programme de DNN pour identifier la modalité de dépistage la plus adaptée (108).
- **Les examens réalisés et la technologie employée** : les études ont montré qu'une approche en deux temps améliore les performances du DNN. Cela nécessite d'équiper les laboratoires avec des technologies homogènes pour garantir la reproductibilité des résultats. Les avancées en biotechnologie, notamment le séquençage de nouvelle génération (NGS) et les approches génétiques, ouvrent des perspectives prometteuses pour un dépistage plus précoce, plus précis et moins sujet aux erreurs, qu'il s'agisse de faux positifs ou de faux négatifs (79).

5.3.3.2. Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive

L'évaluation des performances du dépistage néonatal de la GALT repose sur l'analyse de sa sensibilité, de sa spécificité et de sa valeur prédictive positive (VPP). Une recherche systématique de la littérature a été menée afin d'identifier les études publiées à large échelle rapportant les performances du test de dépistage de la GALT. La première recherche a été effectuée le 26/09/2024, puis actualisée le 08/04/2025. Le diagramme de sélection est présenté dans la Figure 11.

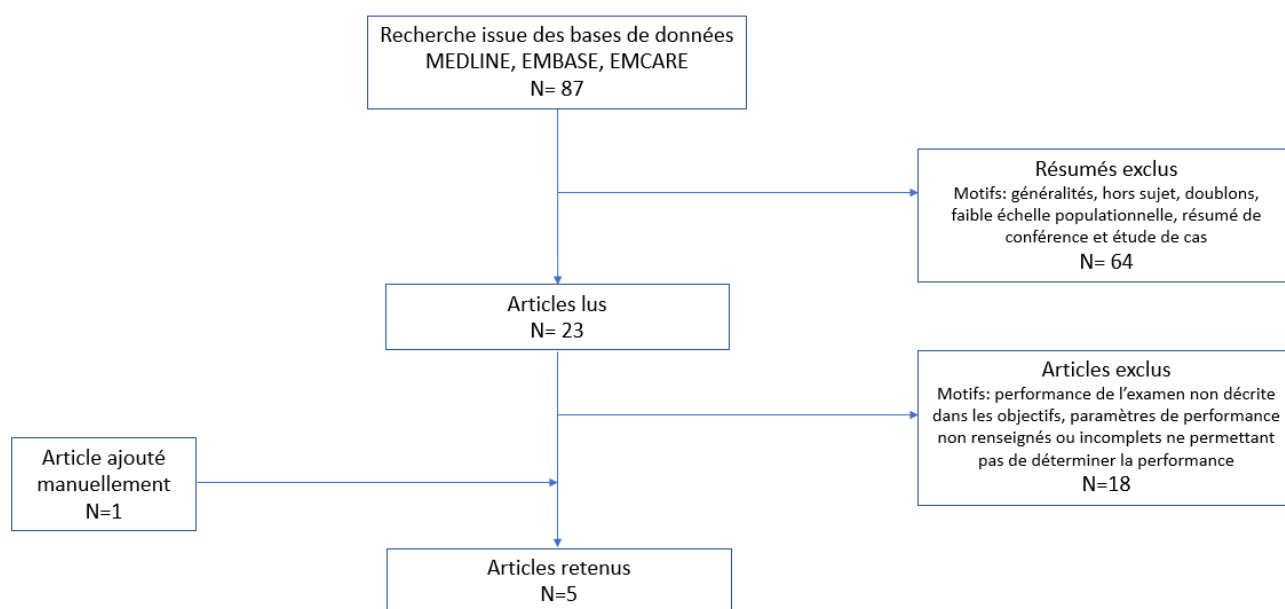


Figure 11. Diagramme de sélection des études publiées entre 2019 et 2025 sur la performance du DNN de la galactosémie à l'international

Cinq études publiées entre 2019 et 2025 ont été identifiées (Tableau 17), dont quatre menées dans des pays ayant intégré la galactosémie à leur programme de DNN. Toutes soulignent que le choix du seuil, en fonction de l'examen utilisé et des technologies disponibles dans les laboratoires, constitue un critère déterminant de la performance du dépistage.

- Une étude rétrospective néo-zélandaise a été menée pour évaluer l'impact d'un changement de seuil pour la mesure du galactose total (TGAL) par technique fluorimétrique dans le cadre du DNN. Le seuil est passé de 0,8 mmol/L (entre 2000 et 2008) à 1,5 mmol/L à partir de 2009. En Nouvelle-Zélande, le prélèvement est réalisé entre 48 et 72 heures après la naissance, et le dépistage s'effectue en deux étapes : dosage du TGAL en première intention, suivi d'un examen de seconde intention en cas de TGAL élevé, incluant la mesure du galactose libre, du Gal-1-P et de l'activité de la GALT. Les auteurs rapportent une valeur prédictive positive (**VPP**) de **7,4 %** pour un seuil de TGAL à 1,5 mmol/L : sur 503 938 nouveau-nés entre 2011 et 2019, 27 tests étaient positifs pour la GALT, dont seulement 2 cas confirmés. Deux faux négatifs ont été identifiés, avec des concentrations de TGAL de 9,2 mmol/L et 1,28 mmol/L, correspondant à une **sensibilité de 50 %**. La prévalence de la GALT dans cette étude était de 1/125 000 (contre 1/63 000 sur une période de 20 ans en Nouvelle-Zélande, la différence n'a pas pu être entièrement expliquée). **Aucun cas de déficit en galactokinase, épimérase ou mutarotase** n'a été identifié (98).
- La galactosémie a été introduite dans le programme de DNN de la province d'Alberta, au Canada, en 2019. Le dépistage s'effectue en deux temps : d'abord, la mesure de l'activité enzymatique de la GALT par fluorimétrie ; ensuite, si cette activité est inférieure à 3,8 U/dL, une quantification du galactose total (TGAL) est réalisée, avec un seuil de > 610 µmol/L si l'enfant a reçu du lactose, ou ≥ 64 µmol/L s'il a été alimenté sans lactose.

Parmi les 148 425 nouveau-nés dépistés entre 2019 et 2022, 133 présentaient une activité enzymatique basse au test de première intention et ont donc bénéficié de la quantification du TGAL. Au total, 14 enfants ont été considérés comme positifs au DNN de la galactosémie : 1 cas confirmé de GALT, 1 variant clinique, 9 variants biochimiques de Duarte et 3 faux positifs. La valeur prédictive positive (**VPP**) globale du DNN en deux temps était **de 79 % (en incluant les variants cliniques et de Duarte)** pour une incidence de 2/148 425 ou 1,34/100 000), **et de 7 % pour la seule forme classique de GALT** (pour une incidence de 1/148 425 ou 0,7/100 000). Avec uniquement le test de première intention, la VPP aurait été de 8 % pour l'ensemble des formes de galactosémie, et de 0,8 % pour la forme classique. Par ailleurs, les 119 autres nourrissons dont la concentration de galactose total était inférieure au seuil au second test ont été considérés positifs pour un déficit en G6PD, avec une VPP de 92 % pour cette pathologie (97).
- En Irlande, 217 enfants ont été diagnostiqués pour une GALT classique entre 1972 et juin 2022, après exclusion de 27 cas faux positifs (variant de Duarte ou porteurs hétérozygotes). Parmi eux :

 - 97 étaient à haut risque de GALT (cas dans la fratrie, ou enfant appartenant à la communauté des gens du voyage) et ont effectué un DNN « en urgence » (cf. 5.3.1) avec mesure **fluorimétrique** de l'activité de la GALT en première intention ;
 - 99 ont eu un DNN « classique » par dosage **colorimétrique** du TGAL en première intention, puis mesure de la GALT (**fluorimétrie**) en cas de TGAL élevé. Parmi eux, 4 étaient symptomatiques avant le rendu des résultats et 6 étaient initialement faux négatifs. Les 6 cas faux négatifs étaient tous antérieurs à 2010, date à laquelle le test colorimétrique a remplacé le test d'inhibition bactérienne pour le dosage du galactose total ;
 - 21 ont été diagnostiqués à l'étranger (méthode de dépistage non précisée) (109).

- En Iran, le DNN consiste en un seul test : le dosage du TGAL par fluorimétrie, avec un seuil fixé à ≥ 4 mg/dL. Une étude a été menée sur 1 187 436 nouveau-nés de la province de Fars nés entre 2006 et 2020. Au seuil de ≥ 4 mg/dL de TGAL, 4 893 (0,41 %) ont été testés positifs, parmi lesquels 160 cas ont été confirmés pour la GALT (par analyse génétique ou par évaluation clinique en fonction de la réponse au régime sans lactose). Sur la période de l'étude, 9 cas supplémentaires, faux négatifs, ont été identifiés. Le seuil de TGAL ≥ 4 mg/dL pour dépister la galactosémie présentait ainsi une **sensibilité de 88,8 %**, une **spécificité de 49,2 %** et un **taux de faux positifs de 96,7 %**. Le TGAL moyen mesuré était de 6,34 mg/dL (médiane : 4,1 ; Q1-Q3 : 4-5). Compte tenu de ces résultats, les auteurs ont déterminé qu'un seuil de TGAL à 5,2 mg/dL (**sensibilité 80 %**, **spécificité 81,3 %**) serait plus approprié pour éviter les faux positifs et éviterait un plus grand nombre de faux négatifs par rapport à un seuil plus élevé à 7,35 mg/dL (**sensibilité 71,3 %**, **spécificité 95,7 %**, Tableau 16). Ils préconisent une mise sous traitement en urgence pour les patients avec un TGAL $\geq 7,35$ mg/dL et un second test de dépistage pour les patients avec un TGAL compris entre 5,3 et 7,35 mg/dL. Il faut noter qu'en Iran, la prévalence de la GALT est 4 à 6 fois plus élevée que la moyenne habituellement constatée en Europe : dans cette étude, la prévalence était de 1/10 000 et l'incidence annuelle de 13,7/100 000. Les résultats de performance, en particulier ceux relatifs à la VPP, sont à interpréter avec prudence du fait d'une transposabilité limitée au contexte français (99).

Tableau 16. Valeurs seuils de TGAL obtenues à partir des coordonnées de la courbe ROC, sensibilité, spécificité, valeur prédictive négative, valeur prédictive positive et précision correspondante (source : Naseri *et al.* 2024)

Variables	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPN (%)	VPP (%)	Précision (%)
Seuil 7,35 (mg/dL)	71,3	95,7	100	27,94	99,98
Seuil 5,20 (mg/dL)	80,0	81,3	100	8,54	99,92
Seuil 4,00 (mg/dL) -> référence avec 4 893 positifs	88,8	49,2	100	2,32	99,60

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive

- Au Royaume-Uni, la galactosémie classique (GALT) est souvent détectée de manière fortuite dans le cadre du DNN de la phénylcétonurie (PCU), via la mention d'un « autre trouble suspecté » (ODS) lorsque les concentrations de phénylalanine (Phe) et de tyrosine (Tyr) sont élevées. Entre 2010 et 2020, 6 642 787 nouveau-nés ont été dépistés, avec 172 cas de GALT identifiés, soit une incidence estimée à 1 pour 39 000. Parmi ces cas, 85 ont été diagnostiqués sur la base de symptômes cliniques, 52 en phase présymptomatique grâce au DNN de la PCU, et 17 à la suite d'un dépistage familial. La valeur prédictive positive (VPP) de la détection incidente des cas de GALT par le DNN de la PCU était de 38 % (95).

Tableau 17. Études publiées entre 2019 et 2025 rapportant des données de performance de l'examen de dépistage néonatal de la GALT

Auteur, année, référence	Pays, période, population (n)	Examen de 1 ^{re} intention	Examen de 2 ^e intention	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VP (n)	FP (n)	FN (n)	VPP (%) *	VPN (%)	Taux de détection**
Bernard et al., 2023 (98)	Nouvelle-Zélande, 2011-2019, n = 503 938	TGAL, au seuil de 1,5 mmol/L	Galactose, Gal-1-P activité enzymatique de GALT en cas de TGAL augmenté	50	NR	2	2	25	7,4 %	NR	3,9687×10 ⁻⁶
Hoang et al., 2023 (97)	Canada, province d'Alberta, 2019-2022, n = 148 425	Activité enzymatique de GALT (kit PerkinElmer) au seuil de < 3,8 U/dL (n = 133)	TGAL au seuil de > 610 µmol/L si l'enfant a reçu du lactose ou de ≥ 64 µmol/L s'il a eu un régime sans lactose	NR	NR	14	3 (avec les 2 tests)	NR	7 % (79 % tous variants confondus) ^α	NR	0,1053
Naseri et al., 2024 (99)	Iran, province de Fars, 2006 -2020, n = 1 187 436	TGAL, au seuil ≥ 4 mg/dL (n = 4 893)	NA	88,8	49,2	160 (3,26 %)	4 733 (96,7 %)	9	2,32	100	0,0327
Pereira et al., 2025 (109)	Irlande n = NR (incidence : 1/17 936)	TGAL (DNN classique) par colorimétrie	Activité enzymatique GALT (DNN classique)	NR	NR	93	20	6	NR	NR	NR
		Activité enzymatique GALT (DNN urgent)	NA	NR	NR	97	7	0	NR	NR	NR

** Taux de détection : VP/nb de NN ayant participé au DNN.

^α La VPP aurait été de 0,8 % pour la GALT seule et de 8 % pour toutes les formes de galactosémie avec uniquement le premier test.

Abréviations : FN : faux négatif ; FP : faux positif ; n : nombre ; NA : non applicable ; NR : non renseigné ; VP : vrai positif.

Autres informations trouvées dans des évaluations internationales

Les performances du dépistage néonatal de la galactosémie varient considérablement selon les contextes nationaux, notamment en fonction des formes cliniques ciblées (classique, variantes, déficits enzymatiques associés).

Québec

Les résultats compilés par l'INESSS en 2020 concernant la performance du DNN de la galactosémie classique mettent en évidence une excellente sensibilité analytique, estimée à 100 % dans les études ayant rapporté des cas de faux négatifs, bien que la faible prévalence de la maladie se traduise par des intervalles de confiance larges. La spécificité, quant à elle, variait entre 99,51 % et 100 %. La valeur prédictive positive (VPP) variait entre 0 % et 82,6 %, dont trois rapportaient une VPP supérieure à 20 %. Le Tableau 18 rapporte les résultats de performance des études pour lesquels la fluorimétrie était utilisée pour le DNN. Les études utilisant la colorimétrie ou la MS/MS ne sont pas décrites (26).

À noter que la méthode de report des faux positifs peut varier d'une étude à l'autre (prise en compte du variant de Duarte, des autres formes de galactosémie que la GALT, des variants cliniques, etc.), sans que cela soit toujours précisé par les auteurs. Aucune méthode de repérage systématique des faux négatifs n'a été spécifiée dans les études retenues par l'INESSS, bien que les auteurs de certaines d'entre elles aient rapporté n'avoir eu connaissance d'aucun faux négatif concernant la GALT. Welling et ses collaborateurs n'ont repéré aucun faux négatif ; ils ont mentionné qu'ils avaient eu accès à un registre en ligne qui leur a fourni cette information.

Royaume-Uni

Deux évaluations de programmes nationaux de DNN ont été identifiées par l'instance britannique en 2021, l'une menée en Italie (Porta *et al.* 2015) et l'autre aux Pays-Bas (Welling *et al.* 2017), déjà identifiées par l'agence québécoise (Tableau 18) (22).

Tableau 18. Résultats de performance du DNN sur examens fluorimétriques issus d'études antérieures à 2019 trouvées dans des évaluations internationales

Au- teur, année, réfé- rence	Pays, pé- riode	Popula- tion (n)	Examen de 1 ^{re} in- tention	Examen de 2 ^e intention	Sen- si- bi- lité (%)	Spé- cifi- cité (%)	VP (n)	FP (n)	F N (n)	VP P (%) *	VP N (%)	Taux de détec- tion
De Ces- pedes <i>et al.</i> 2004	Costa Rica, 2022- 2004	359 529	TGAL ≥ 12,8 mg/ dL	NA	100	NR	3	NR	N R	NR	NR	1/110 8 43
Freer <i>et al.</i> 2010 (113)	États- Unis, 2001- 2006	1 320 0 00	GALT ≤ 14,4 %	NA	100	100	19	4	0	82,6	NR	1/69 47 4
Ohlsson <i>et al.</i> 2012 (104)	Suède, 1992- 2017	1 973 4 00	TGAL ≥ 36 mg/d L	GALT ≤ 15 %	100	99,99	18	10	0	64,3	NR	1/109 6 33
Pyhtila <i>et al.</i>	États- Unis,	103 387	GALT ≤ 12,2 %	NA	NR	99,98 4	2	17	N R	10,5	NR	1/51 69 4

2015 (20)	2005-2012	269 482	GALT ≤ 14,3 %	NA	NR	99,86 6	7	362	N R	1,9	NR	1/38 49 7
Porta et al. 2015 (114)	Italie (ré- gio- nal), 1982- 2012	1 123 9 09	TGAL > 10 mg/dl à J3	Retest TGAL > 10 mg/dl à J12	NR	NR	16 (13 GAL T, 3 GAL K)	17 (dont 8 Duart e)	N R	0,14 sur 1 exa- men , 39 % ave c re- test	NR	1/86 45 5
Wel- ling et al. 2017 (108)	Pays- Bas, 2007 à 2015	44 174	TGAL ≥ 700 µmol /L	NA	100	99,51	1	216	0	0,46	100	1/44 17 4
		952 191	GALT ≤ 20 %	TGAL ≥ 700 µmol/ L	100	99,97	18	304	0	5,6	100	1/52 90 0
		345 685	GALT ≤ 15 %	TGAL ≥ 700 µmol/ L	100	99,98	6	81	0	6,9	100	1/57 61 4
		173 656	GALT ≤ 2,7 U/dl	TGAL ≥ 900 µmol/ L	100	99,95	3	93	0	3,1	100	1/57 88 5
		122 027	GALT ≤ 2,0 U/dl	TGAL ≥ 1 000 µmo l/L	NA (pa s de cas)	100	0	30	0	NA	NA	NA
Kom- malur et al. 2019 (115)	Inde, 2016- 2018	41 027	TGAL > 8 mg/dL	NA	NR	99,76 4	1	97	N R	1,0	NR	1/40 02 7

Données de performance du DNN récoltées auprès du réseau INAHTA

Parmi les pays ayant répondu au questionnaire soumis au réseau INAHTA, 4 ont indiqué des données de performance du DNN de la galactosémie (Tableau 19).

Tableau 19. Données de performance du DNN de la galactosémie issues du réseau INAHTA

Pays (années de collecte des données)	Examen de 1 ^{re} intention	Examen de 2 ^e intention	Spécificité (%)	VPP (%)	TFP (%)	Taux de rappel (%)	Commentaires
Allemagne (2022)	Variables selon laboratoires	NR	99,96	5,49	NR	0,04 (n = 273)	Prise en compte des cas de GALT (n = 15), variants (non précisés) (n = 35) et GALK (n = 5) pour le calcul de la VPP
Italie	Galactose total	NA	NR	NR	0,095	0,1	0,005 % de diagnostics confirmés de GALT, GALK, GALE et GALM TFP considéré acceptable, sans impact sur le flux du DNN
Suède (2010-2025)	Méthode enzymatique ancienne (non précisée)	NR	NR	50	NR	NR	Exclusion variant de Duarte pour calcul VPP. Les FP sont essentiellement attribués à l'utilisation de tubes contenant de l'EDTA et pouvant inhiber l'activité enzymatique.
Japon (NR)	Galactose, de Gal-1-P, du galactose total et de l'activité enzymatique de GALT	NR	NR	NR	0,02	NR	

FP = faux positif ; NR = non renseigné ; NA = non applicable ; TFP = taux de faux positifs ; VPP = valeur prédictive positive

5.3.4. Conclusion sur la performance de l'examen de dépistage

Au regard des données de la littérature et des échanges avec le groupe de travail, les constats suivants concernant la performance de l'examen de dépistage peuvent être formulés.

- La performance dépend du type, du nombre et de l'ordre des examens réalisés ainsi que des seuils utilisés, qui varient selon les pays. La prise en compte des variants de la galactosémie, la présence d'autres pathologies, l'apport alimentaire en galactose, ainsi que les conditions de stockage et d'acheminement influencent également les résultats.
- La variabilité des pratiques à l'international complique l'interprétation des résultats.
- Sur la base de quatre études publiées en 2023 et 2025 et réalisées dans le cadre du DNN (Irlande, Nouvelle-Zélande, Canada, Iran), quand les valeurs sont rapportées, la **VPP est inférieure à 10 %** quels que soient les examens prévus au DNN, la **sensibilité varie entre 50 et 89 % et la spécificité entre 49 et 96 % selon les seuils retenus**. Des études plus anciennes rapportaient des sensibilités et des spécificités proches de 100 % et une VPP allant de 0 à 83 % selon les examens effectués et les seuils appliqués. Il convient de noter que la valeur prédictive positive (VPP) dépend de la prévalence de la maladie, or celle-ci

n'est pas précisément connue en France. Le taux de faux positifs reste incertain au regard des données disponibles.

- Un dépistage en deux temps améliore la sensibilité et la spécificité. Les auteurs soulignent que cette approche limite l'impact organisationnel et financier en réservant les examens de seconde intention aux seuls cas dépassant le seuil du premier test.
- L'utilisation d'un **dosage enzymatique de la GALT en première intention, ou en parallèle avec la mesure du galactose total**, semble une stratégie optimisée permettant de réduire significativement le nombre de faux positifs, de limiter la détection de formes bénignes tout en différenciant les différentes formes de la maladie, et d'éviter l'identification de porteurs ou de pathologies secondaires sans bénéfice clinique démontré d'un dépistage précoce.
- Le choix des seuils pour ces examens constitue un enjeu majeur.

Avis du GT

Les membres sont en accord avec les conclusions formulées et précisent les éléments suivants.

- ➔ La technique fluorimétrique est une technique connue et éprouvée. La plupart des laboratoires sont déjà équipés avec l'automate GSP (*Genetic Screening Processor*).
- ➔ Une stratégie de dépistage séquentiel paraît appropriée pour augmenter les performances du dépistage. La mesure de l'activité enzymatique de la GALT permettrait de discriminer les types de galactosémie, tandis que la mesure du TGAL éliminerait certaines sources de FP comme les déficits en G6PD.
- ➔ Il sera nécessaire de travailler sur le développement d'un algorithme (ordre des analyses et seuils notamment) assurant une performance optimale du DNN en fonction des technologies disponibles au moment de la mise en œuvre effective du DNN en France (qui peut prendre plusieurs années après les recommandations HAS). Les données disponibles dans la littérature scientifique et celles qui pourront être récoltées auprès de pays ayant mis en place un DNN sont jugées suffisantes par les membres pour développer cet algorithme. Ce travail reviendra à la commission de biologie.
- ➔ D'un point de vue organisationnel, un DNN en deux temps aura un coût financier supplémentaire et un impact potentiel sur le délai de rendu des résultats. Le caractère d'urgence à rendre le résultat (compte tenu du délai d'apparition des symptômes) nécessite de réaliser les deux tests dans le même laboratoire pour ne pas allonger les délais de prise en charge des enfants.

5.4. Information en temps utile

Pour être utile, le résultat du dépistage doit être disponible avant l'apparition des symptômes graves ou caractéristiques de la maladie, afin de prévenir des complications irréversibles. Étant donné l'évolution rapide de la maladie, avec des symptômes apparaissant dès les premiers jours ou semaines de vie, un retard diagnostique de plusieurs semaines compromet l'efficacité d'une prise en charge optimale. L'objectif principal du DNN est donc d'éviter cette errance diagnostique et de permettre un diagnostic précoce, avant la survenue et l'aggravation des symptômes sévères.

5.4.1. Âge d'apparition des symptômes et délai de diagnostic en l'absence du dépistage néonatal populationnel

Une revue systématique de la littérature a permis d'identifier les publications décrivant les délais d'apparition des symptômes dans la galactosémie. La première recherche a été réalisée le 06/12/2024, avec une mise à jour effectuée le 08/04/2025. Le diagramme de sélection des études est présenté en Figure 12.

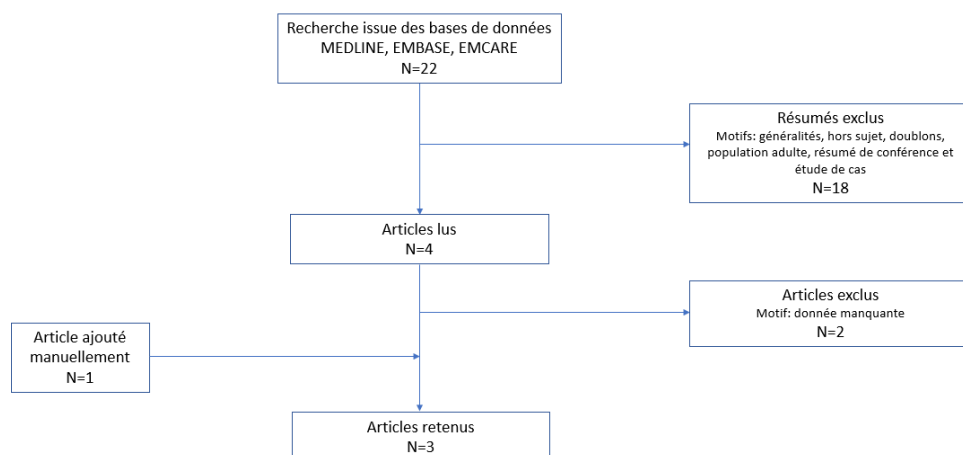


Figure 12. Diagramme de sélection des études sur l'âge d'apparition des premiers symptômes dans la galactosémie

Trois études rétrospectives réalisées hors d'un programme de DNN ont été retenues. Le caractère rétrospectif, les effectifs limités, la collecte hétérogène des données ainsi que les différences dans les modalités de dépistage et de prise en charge selon les pays incitent à interpréter ces résultats avec prudence.

- L'étude rétrospective turque de Kisa *et al.* (110) a inclus 76 patients diagnostiqués et suivis entre 1996 et 2017 dans quatre régions. Cette étude rapporte un âge médian d'apparition des symptômes à **10 jours**, pour un âge médian au diagnostic à **30 jours**, soit un délai d'environ 20 jours entre les premiers signes cliniques et la confirmation. Un ictère est apparu en période néonatale pour 92 % des patients et une septicémie néonatale pour 43 % des patients. Tous les patients étaient vivants à la fin de la période de suivi. Seize patients (21 %) ont été diagnostiqués et traités avant deux semaines de vie et sept patients ont été diagnostiqués après 3 mois, bien que 5 aient présenté des symptômes (ictère, vomissements ou difficultés de succion) en période néonatale. Les sept patients présentaient une cataracte au moment du diagnostic. Le délai maximum de diagnostic était de 638 jours.
- Une autre étude rétrospective turque, de Çelik *et al.* (2022) (81), monocentrique (centre *a priori* non inclus dans l'étude de Kisa *et al.* 2019), menée sur 63 nouveau-nés de 0 à 30 jours diagnostiqués et suivis entre 2011 et 2018, retrouve un âge moyen d'apparition à **12 jours** et un diagnostic à **18,9 jours**, avec une variabilité importante (écart-type de 7,4 et 10,6 jours respectivement). Moins de la moitié (45 %) des patients ont été diagnostiqués dans les 15 premiers jours de vie. La majorité (90,5 %) ont présenté un ictère et 41 % une cataracte. Un patient sur 3 (n = 21) a présenté des signes de septicémie et 6 en sont décédés.
- Au Royaume-Uni, Cantley *et al.* (2024) (95) ont estimé l'incidence de la galactosémie classique à partir de 172 cas diagnostiqués entre 2010 et 2020 par les laboratoires réalisant le DNN de la phénylcétonurie (PCU) (via des taux élevés de phénylalanine et tyrosine). Sur 172 cas de GALT, 85 (49 %) ont été diagnostiqués à la suite de l'apparition de symptômes, 54 (30 %) ont été dépistés avant l'apparition de symptômes via la section « autres pathologies suspectées »

du programme de DNN de la PCU et 17 (10 %) ont été dépistés en phase présymptomatique compte tenu des antécédents familiaux. Les circonstances du diagnostic étaient inconnues pour 18 cas. Le délai médian de diagnostic pour les cas symptomatiques était de **10 jours** (intervalle interquartile : 7-16) et celui pour les patients présymptomatiques détectés via le DNN de **8 jours** (7-11). Aucune différence statistique n'a été observée entre ces délais, compte tenu du prélèvement actuel effectué au 5^e jour de vie. Les auteurs estiment que si le prélèvement était avancé au 3^e jour de vie, la proportion de cas de GALT diagnostiqués par le DNN de la PCU passerait de 30,2 % (52/172) à 38,4 % (66/172).

Le Tableau 20 illustre les délais de survenue des premiers symptômes et de diagnostic des cas de galactosémie classique issus des trois études observationnelles.

Tableau 20. Âge d'apparition des symptômes et délais de diagnostic pour la galactosémie

Auteur, année, pays (source)	Type d'étude	Nombre de cas inclus dans l'étude	Âge d'apparition des symptômes (jours)	Âge au diagnostic (jours)
Teke Kisa et al., 2019 (110) Turquie	Étude observationnelle rétrospective	N = 76 nés entre 1996 et 2017	Med : 10 (écart interquartile : 5-20)	Med : 30 (écart interquartile : 17- 53 ; max : 638)
Çelik et al., 2022 (81) Turquie	Étude observationnelle rétrospective, monocentrique	N = 63 nés entre 2011 et 2018	Moy : 12 (écart-type : 7,4)	Moy : 18,9 (écart-type : 10,6)
Cantley et al., 2024 (95) Royaume-Uni	Étude rétrospective observationnelle	N = 85 nés entre 2010 et 2020	Med : 10 (écart interquartile : 7-16)	– Pour les patients symptomatiques : Med : 10 (écart interquartile : 7-16) – Pour les sujets présymptomatiques (dépistés via DNN de la PCU) : Med : 8 (écart interquartile : 7-11)

Moy : moyenne ; Med : médiane ; DNN : dépistage néonatal ; PKU : phénylcétonurie ; NR : non renseigné ; NA : non applicable

Données françaises

En France, les données issues de la BNDMR indiquent, en l'absence de DNN, un délai médian entre la naissance et la première prise en charge – définie comme la première consultation dans un centre de référence – tel que présenté dans le Tableau 21.

Tableau 21. Délai médian de prise en charge des patients inclus dans la BNDMR entre 2019 et 2024

Années	Nombre de patients nés et inclus dans la BNDMR	Délai médian entre la date de naissance et la 1 ^{re} prise en charge (mois, écart-type)
2019	9	1 [1-1]
2020*	9	2 [0-15]
2021*	10	1 [1-2]

2022	10	0 [0-1]
2023	7	0 [0-0]
2024	7	0 [0-1]

* Données à interpréter avec précaution compte tenu des retards potentiels de prise en charge durant la période Covid-19

Les données de la BNDMR indiquent un **délai médian de prise en charge des patients atteints de déficit en GALT d'un mois après la naissance** (hors période Covid-19).

5.4.2. Délai de rendu des résultats du DNN à l'étranger

Les études publiées entre 2019 et 2025 identifiées dans la revue systématique de la littérature, ayant rapporté des données sur les délais du DNN, proviennent d'analyses sur l'incidence de la maladie dans le cadre de programmes pilotes ou de programmes nationaux de DNN. Le diagramme de sélection des études incluses est présenté dans la Figure 13.

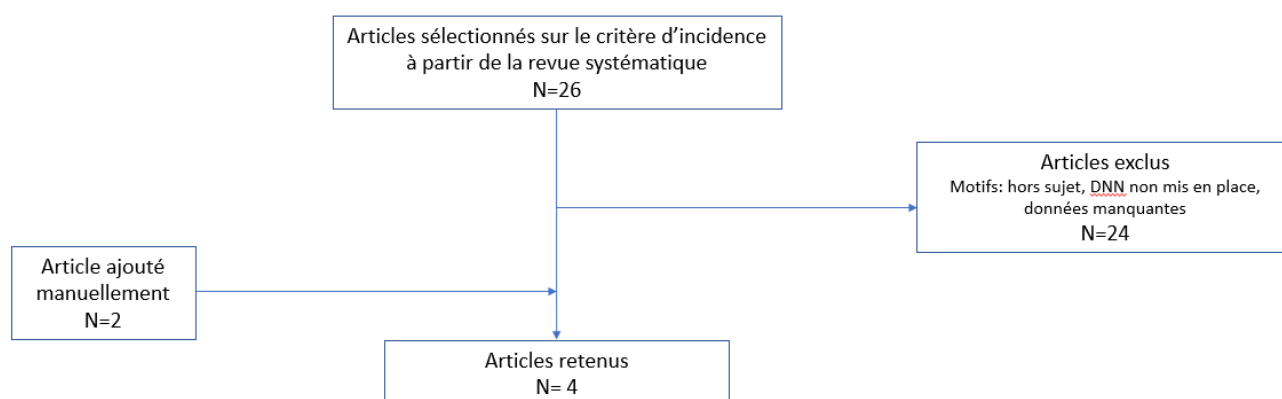


Figure 13. Diagramme de sélection des études rapportant des délais de rendu des cas de GALT avec la mise en place d'un DNN

Le délai de rendu des résultats du DNN est un élément déterminant dans la prise en charge des maladies métaboliques héréditaires, telles que la galactosémie. Un diagnostic précoce permet d'initier sans délai un régime strict sans galactose, évitant ainsi les complications sévères qui peuvent survenir dès les premiers jours de vie. Le but est de dépister avant l'arrivée des symptômes et séquelles graves. Les délais de rendu des résultats varient d'un pays à l'autre en fonction des infrastructures de santé, des protocoles en place et des moyens alloués aux laboratoires spécialisés.

Dans plusieurs pays européens, comme la France et l'Allemagne, les résultats du DNN sont généralement disponibles dans un délai de 3 à 7 jours après la naissance. Aux États-Unis et au Canada, où le DNN est bien structuré et standardisé, le délai moyen est similaire, bien que des variations puissent exister selon les États ou les provinces. Au Québec par exemple, ou dans certains pays à ressources plus limitées, les délais peuvent être plus longs, atteignant 10 à 13 jours, ce qui retarde la prise en charge et accroît le risque de complications (26). Au Royaume-Uni, le programme actuel de DNN prévoit un prélèvement au 5^e jour de vie, rendant difficile le rendu des résultats du dépistage avant 7 jours, alors qu'en France le prélèvement sanguin est réalisé 48 heures après la naissance (ou à défaut entre 48 heures et 72 heures après la naissance) (5).

L'efficacité du dépistage repose non seulement sur la rapidité d'analyse, mais aussi sur l'acheminement et la communication des résultats aux professionnels de santé et aux familles. Si des progrès ont été

réalisés pour réduire les délais de rendu des résultats du DNN, des disparités persistent selon les pays et les infrastructures disponibles, rendant les résultats des études menées à l'étranger difficilement transposables au contexte français.

Trois études réalisées en Irlande, aux Pays-Bas et au Canada dans le cadre du DNN de la GALT et publiées à partir de 2019 ont été retrouvées dans la littérature. À titre indicatif, l'étude de Cantley *et al.* décrite en section 5.4.1 sur les cas incidents de GC dépistés dans le cadre du DNN de la phénylcétonurie (PKU) au Royaume-Uni est aussi décrite.

- En Irlande, l'âge au diagnostic était connu pour 205 cas diagnostiqués entre 1972 et 2022 (sur 217). La moyenne d'âge au **diagnostic** était de **7 jours, la médiane à 6 jours (min-max : 2-19)** pour 87 enfants ayant bénéficié du DNN classique (cf. 5.3.1 pour les modalités de DNN en Irlande). Les délais pouvaient être raccourcis en cas de haut risque de galactosémie (Tableau 22). À noter que sur les 156 enfants pour lesquels les issues cliniques étaient connues, 10 sont décédés, tous en période néonatale : 4 sont décédés dans les 10 premiers jours de vie avant le rendu des résultats du DNN sans information sur la cause du décès, 4 étaient symptomatiques et sont décédés des complications liées à la GALT ; pour le dernier, la cause du décès n'est pas connue mais l'enfant a bénéficié du DNN urgent (haut risque de GALT). L'âge médian au diagnostic pour ces 10 cas était de 7 jours (min-max : 1-16).

Tableau 22. Âge au diagnostic de galactosémie classique en Irlande sur les enfants nés entre 1972 et 2022 (source : Pereira *et al.* 2025)

Cohorte	Âge au diagnostic (jours)	Écart (jours)
	Moyenne (médiane)	
Cohorte totale avec âge du diagnostic connu n = 205	8 (4)	1-544
DNN classique n = 87	7 (6)	2-19
DNN urgent n = 96	2 (1)	1-8
Diagnostiqués à l'étranger n = 12	10 (9)	1-28
Diagnostic sur cas symptomatique (n = 10)	76 (19)	2-544

- Au Canada, province d'Alberta, **le résultat du DNN est rendu en moyenne 9 jours après la naissance (écart : 4-25 jours)**, pour un prélèvement recommandé entre 24 et 72 h après la naissance et un dépistage réalisé en deux temps (activité de GALT puis galactose total en cas de résultat anormal au premier test) (97).
- Aux Pays-Bas, dans une étude rétrospective, 7 patients sur 12 ayant bénéficié du DNN étaient symptomatiques au moment du **diagnostic**. Il n'est pas précisé si les patients étaient symptomatiques au moment du rendu des résultats de l'examen de **dépistage**. Le traitement a débuté à 7 jours de vie (5-8) pour les patients « DNN », le diagnostic a été posé à **8 jours de vie en médiane (6-11)**. Les patients sans DNN ont débuté le traitement à un âge médian de 10 jours (4-39) avec une confirmation diagnostique à 11 jours (4-46) (96). À noter qu'aux Pays-Bas, le prélèvement sur papier buvard est recommandé entre 72 et 168 h après la naissance. Le DNN est réalisé en deux temps : mesure de l'activité de GALT puis galactose total en cas de résultat anormal au premier test.
- Au Royaume-Uni, le délai médian de diagnostic pour 54 patients présymptomatiques détectés de façon incidente via le DNN de la PKU était de **8 jours (7-11), avec un prélèvement prévu au 5^e jour de vie** (sans différence statistiquement significative par rapport aux cas dépistés à

la suite de l'apparition de symptômes) (95). Il faut noter que le dosage de phénylalanine et tyrosine n'est pas l'examen de dépistage de référence pour la GC.

L'étude turque de Teke Kisa *et al.* (2019) (110), menée hors programme de DNN, compare dans sa discussion les délais de diagnostic observés à ceux rapportés dans des études antérieures réalisées dans un cadre de dépistage organisé. Une étude pilote britannique (Honeymann *et al.*, 1993) portant sur des données de 1988 à 1990, avait montré que 93 % des patients dépistés et 71 % des non-dépistés étaient diagnostiqués et traités dans les deux semaines suivant la naissance. Aux États-Unis, d'après Yuzyuk *et al.* (2018), seules 6 % des personnes atteintes ont développé une cataracte lorsqu'un DNN avait permis de poser le diagnostic, alors que 50 % des patients GALT présentaient un ictère ou une insuffisance hépatique avant d'être diagnostiqués. L'étude néerlandaise de Welling *et al.* (2017) (108) confirme que des signes cliniques peuvent être présents dès le dépistage, mais aucun cas de maladie grave ni de décès n'a été rapporté dans la population dépistée.

Deux revues systématiques menées par des instances étrangères ont également été retrouvées.

- L'INESSS (Québec) a réalisé en 2020 une revue systématique de la littérature afin de documenter l'âge d'apparition des premiers symptômes chez des patients atteints de GALT (26). Dans le contexte québécois, où les résultats du DNN sont généralement rendus entre 10 et 13 jours après la naissance, l'INESSS a estimé que seuls 40 % des nouveau-nés atteints bénéficieraient d'un diagnostic en temps opportun. Dans une synthèse de sept études publiées entre 1996 et 2017 sur des programmes de DNN, le rendu des résultats avant l'apparition des premiers symptômes ne concernerait qu'environ 30 % des enfants dépistés à l'international. Ces résultats, associés à ceux relevés sur la performance du DNN et l'efficacité du traitement, ont conduit l'INESSS à ne pas recommander le DNN de la GALT en 2020.
- Au Royaume-Uni, le *UK National Screening Committee* (UK NSC) a mené une revue systématique en 2015 mise à jour en 2020 (22). Le UK NSC conclut qu'en moyenne, **la plupart des nourrissons présenteront des symptômes vers l'âge de 7 jours**. Dans toutes les études, les signes de dysfonctionnement hépatique semblent être le symptôme universel de présentation, la septicémie, les cataractes et la léthargie étant également fréquemment signalées.

5.4.3. Conclusion sur l'information en temps utile

Au vu des données disponibles dans la littérature et dans la BNDMR, la HAS formule les constats suivants.

- En l'absence de DNN et de prise en charge adéquate, la GALT peut se manifester dès la première semaine de vie. L'âge médian d'apparition des symptômes est d'environ 10 jours (écart interquartile : 5-20).
- Le délai médian pour le diagnostic est très variable d'un pays à l'autre. Sur la base de trois études récentes menées en Europe (Irlande, Royaume-Uni et Pays-Bas) dans le cadre de programme de DNN, le délai médian de diagnostic était de 6 à 8 jours. Il est en moyenne de 9 jours (4-25) au Canada.
- Selon une revue systématique sur 7 études publiées entre 1996 et 2017, la mise en place d'un DNN spécifique de la GALT permet de poser un diagnostic avant l'apparition des symptômes dans 30 % des cas.
- En France, en l'absence de DNN, les données de la BNDMR, bien que parcellaires, indiquent un délai médian de prise en charge des patients GALT de 1 mois (écart interquartile : 1-2 mois).

- Bien que la transposition de résultats internationaux sur le délai de rendu des résultats du DNN soit difficile, les études suggèrent qu'une partie des enfants galactosémiques seront déjà symptomatiques au moment du rendu des résultats en France (à 7 jours).

Les résultats suggèrent que, même en l'absence de dépistage, la symptomatologie néonatale précoce de la galactosémie classique permet un diagnostic souvent posé dans les premières semaines de vie. Toutefois, des délais allant jusqu'à plusieurs mois sont observés dans certaines cohortes, exposant les patients à un risque accru de complications graves (insuffisance hépatique, sepsis, etc.).

Avis du GT

Les membres sont en accord avec les constats formulés et ont souhaité préciser les points suivants.

- En France, le délai actuel de rendu des résultats du DNN par fluorimétrie se situe entre 7 et 10 jours.
- Le fait que certains enfants seront déjà symptomatiques au moment du rendu du résultat du DNN ne doit pas être un élément bloquant (exemple de la leucinose). Le DNN bénéficiera aux patients présymptomatiques et aux patients symptomatiques en réduisant l'errance diagnostique et en permettant d'accélérer la prise en charge initiale, afin d'éviter des complications néonatales graves.

5.5. Efficacité des traitements

Il n'existe à ce jour aucun traitement médicamenteux de la galactosémie. Des thérapies géniques et moléculaires sont en développement, mais restent au stade préclinique (116). La prise en charge repose actuellement sur un régime strict et à vie, excluant le galactose. Ce sucre est présent non seulement dans le lait et les produits laitiers (quelle que soit leur origine animale), mais aussi dans d'autres aliments comme certains fruits, légumes, légumineuses, œufs et de nombreux produits transformés (plats cuisinés, charcuteries, produits panés, chocolat, etc.).

Ce régime d'exclusion est très strict au cours des premières années de vie afin de prévenir ou inverser la symptomatologie aiguë précoce associée à la consommation de galactose au cours des premiers mois de la vie (117). À l'adolescence, le régime peut être progressivement élargi en introduisant peu à peu des aliments interdits à l'exception du lait (84, 102, 117, 118, 119).

Pour prévenir les complications secondaires, une supplémentation en calcium, vitamines D et K est recommandée afin de limiter le risque de déminéralisation osseuse. Un traitement des troubles gastro-intestinaux est fréquemment nécessaire. En complément de la prise en charge nutritionnelle et des traitements associés, les patients présentant des atteintes intellectuelles ou neurologiques bénéficient généralement de soins de rééducation (orthophonie, psychomotricité, ergothérapie...). Dans de rares cas, une intervention chirurgicale pour une cataracte peut être requise au cours de la première année de vie. Les galactosémies sont inscrites au registre des ALD (cf. § 6.2).

La recherche documentaire effectuée sur la période 2019-2025 a identifié six publications portant sur l'efficacité de la prise en charge actuelle (nutritionnelle) de la galactosémie. Une première recherche a été réalisée le 06/12/2024 et mise à jour le 08/04/2025. Le diagramme de sélection des études est précisé en Figure 14.

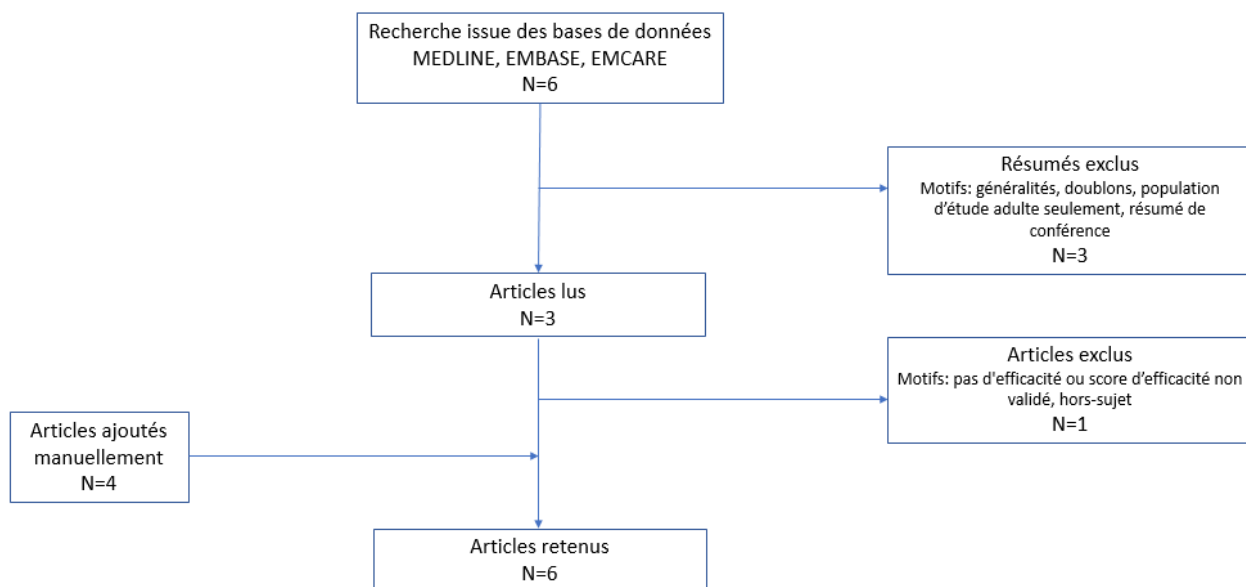


Figure 14. Diagramme de sélection des études sur l'efficacité de la prise en charge actuelle dans la galactosémie

5.5.1. En période néonatale

Efficacité sur la prévention des symptômes

D'après les données provenant du registre GalNet, l'instauration de la diète restreinte en galactose pendant la première semaine de vie est associée à une diminution du risque de complications néonatales (rapport de cotes 0,32 [0,21-0,50], $p < 0,000001$) (119).

Dans l'étude menée aux Pays-Bas par Welsink-Karssies *et al.* (96), dix enfants ont été dépistés précocement dans le cadre d'un dépistage familial de la GALT et mis sous traitement dès la période néonatale. Aucun n'a développé de symptômes à ce stade (information manquante pour un cas). En revanche, dans le cadre du DNN, 7 des 12 enfants dépistés ont présenté des symptômes avant le rendu des résultats diagnostiques, **malgré une mise sous traitement à 7 jours de vie** (médiane : 7 jours ; intervalle : 5-8) (cf. § 5.4.2).

Dans une étude rétrospective publiée en 2025 par Smith *et al.* (120), la durée d'exposition au lait était statistiquement associée à la survenue de symptômes néonataux sévères (neurologiques ou non) ($p < 0,001$) : parmi les 20 enfants ayant présenté des symptômes neurologiques sévères, la proportion exposée au lait pendant plus de 14 jours était significativement plus élevée que chez les enfants présentant des symptômes sévères non neurologiques ($n = 70$) ou aucun symptôme néonatal ($n = 69$ (120)).

Efficacité sur la réversibilité des symptômes

Aucune étude publiée après 2019 n'a été retrouvée sur la réversibilité des symptômes. Les données disponibles proviennent essentiellement d'études publiées entre 2000 et 2011, qui ont principalement évalué l'effet du traitement sur la régression des cataractes.

- Berry a rapporté en 2000 une étude rétrospective portant sur 314 patients atteints de GALT, dont 30 % ont développé une cataracte. Pour près de la moitié des cas, la cataracte était décrite comme « modérée », « transitoire » ou « néonatale » et a **régressé après l'instauration du régime alimentaire**. Seuls 8 enfants ont nécessité une intervention chirurgicale. Les enfants

atteints de cataracte avaient débuté le traitement en moyenne à 77 jours de vie, contre 20 jours pour ceux n'ayant pas développé cette complication (82).

- En 2011, Hennermann *et al.* ont évalué l'efficacité du traitement diététique chez des enfants atteints d'un **déficit en galactokinase (GALK)**, principalement responsable de cataractes néonatales bilatérales liées à l'accumulation de galactitol dans le cristallin. L'étude a porté sur 18 enfants nés entre 1991 et 2010 et diagnostiqués par DNN. Neuf d'entre eux ont développé une cataracte en période néonatale : sept étaient modérées et deux sévères, associées à une perte visuelle significative (liée à un dépistage tardif). Le prélèvement néonatal avait été réalisé entre 1 et 8 jours de vie, et le régime pauvre en galactose instauré en moyenne à 14,6 jours. **Le traitement précoce a permis soit la prévention, soit la régression partielle ou complète des cataractes** : deux nourrissons ont présenté une régression complète, six une régression partielle, et un seul a conservé une cataracte persistante, en lien avec une faible observance du traitement (85). **Les auteurs concluent à une réversibilité quasi complète de l'opacification du cristallin si le traitement est initié dans les 4 à 8 semaines suivant la naissance.** Les données biochimiques appuient ces résultats : les concentrations sanguines de galactose se normalisaient en général en deux semaines, tandis que les concentrations de galactitol dans les érythrocytes diminuaient progressivement au cours des 45 premiers jours. Ce biomarqueur permettait de distinguer les enfants observants des non observants, même en l'absence de symptômes.
- Le dépistage et la mise sous traitement précoces peuvent également contribuer à réduire les troubles du développement chez les enfants. Ceux-ci présentent de meilleures performances **cognitives et motrices** comparativement aux enfants diagnostiqués après l'apparition des symptômes (83). Les auteurs notent aussi que la cataracte disparaît dans 73 % des cas après l'instauration du régime et que l'épilepsie peut devenir plus facile à contrôler.

5.5.2. À long terme

Trois études publiées entre 2019 et 2025 ont évalué l'efficacité à long terme du traitement diététique :

- Dans une étude américaine de Garrett *et al.*, les auteurs ont observé que, **malgré une prise en charge diététique dès la petite enfance**, les adultes atteints de GALT présentent une prévalence significativement plus élevée de complications dans plusieurs domaines – langage, cognition, motricité, santé osseuse, bien-être psychosocial – par rapport à des contrôles (frères/sœurs sains). Ces résultats, cohérents avec ceux rapportés chez les enfants et jeunes adultes, suggèrent que **le traitement standard actuel ne prévient pas l'apparition de séquelles à long terme. Ni l'âge du sevrage en lait, ni la rigueur du régime sans galactose pendant l'enfance, ni l'âge actuel, ni le lieu de résidence (sauf pour la santé osseuse) n'étaient associés de manière significative à la majorité des complications.** L'exposition prolongée au lait en période néonatale n'était liée qu'à la présence de cataractes, sans association avec d'autres complications. Ces résultats confirment les études antérieures, qui n'ont pas montré de bénéfice clair à une restriction alimentaire très stricte au-delà des produits laitiers. Les auteurs concluent que les traitements actuels, centrés sur la restriction du galactose, semblent insuffisants pour prévenir les atteintes à long terme observées chez les adultes atteints de galactosémie classique, soulignant ainsi la nécessité de stratégies thérapeutiques complémentaires ou alternatives (121).
- Une étude rétrospective conduite à Amsterdam a analysé les données cliniques de 50 patients atteints de GALT (96). L'objectif était de comparer l'impact d'une instauration précoce d'un régime restreint en galactose, débuté en médiane à 7 jours chez les patients dépistés par DNN, avec l'évolution clinique à long terme des patients non dépistés, dont le traitement a débuté en

médiane à 10 jours. **Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre ces deux groupes concernant l'apparition de troubles du langage, la baisse du QI et l'insuffisance ovarienne prématurée.** Ainsi, bien que le traitement diététique précoce prévienne les complications aiguës néonatales, il ne semble pas empêcher l'apparition de séquelles à long terme, notamment neurocognitives, motrices, langagières et endocriniennes, soulignant la nécessité de traitements complémentaires ciblant la physiopathologie sous-jacente.

- Les données du registre européen GalNet, ouvert depuis 2014, publiées en 2019 par Rubio-Gozalbo *et al.* (119), apportent un éclairage différent. Cette étude, portant sur 509 patients atteints de GALT, a évalué l'association entre le mode de repérage et la prévalence des complications à long terme. Chez les patients de moins de 18 ans, **les complications neurologiques telles que troubles moteurs et convulsions étaient significativement moins fréquentes chez ceux identifiés par DNN** (OR = 0,32 [0,20-0,51] ; $p < 0,00001$) que chez ceux détectés cliniquement. Les limites de cette étude comprennent notamment des données issues de multiples centres, une évaluation non standardisée des complications et l'absence de données détaillées sur l'incidence des complications selon le mode de repérage.

Des études plus anciennes illustrent également la difficulté à statuer sur l'efficacité du régime sans galactose sur les complications à long terme.

- Des résultats contradictoires à l'étude de Garrett *et al.* (2025) concernant l'impact de la bonne observance du traitement diététique ont été retrouvés. Dans l'étude d'Hennermann, le suivi clinique des enfants s'est étendu en moyenne sur 7,5 ans (âge médian au dernier suivi : 6,8 ans ; intervalle : 1 à 16 ans), permettant d'évaluer l'effet du régime à moyen et long terme. En plus de l'amélioration des symptômes néonataux tels que l'hypoglycémie et la cataracte, **une mauvaise observance du traitement était associée à d'autres complications cliniques, notamment la microcéphalie, un retard staturo-pondéral et des troubles du développement intellectuel.** Cependant, la définition précise de la non-observance et sa durée ne sont pas systématiquement détaillées. Les auteurs insistent sur l'importance d'un maintien strict du régime au-delà de la période néonatale pour prévenir les complications différées, en particulier neurodéveloppementales (85).
- Berry (82) rapporte que, malgré le fait qu'une **incidence plus élevée de retard de développement ait été observée chez les patients traités après deux mois, les scores de QI ne montraient pas de corrélation forte avec l'âge au début du traitement.** Une étude menée dans 27 fratries, dont trois comportaient trois frères ou sœurs atteints, montrait que les plus jeunes, traités dans les deux jours suivant la naissance, présentaient peu de symptômes néonataux. Cependant, les différences de QI entre frères et sœurs n'étaient pas statistiquement significatives, de même que le langage et les fonctions ovariennes des plus jeunes n'étaient pas supérieurs à ceux des plus âgés traités plus tard. Par ailleurs, aucune différence significative n'a été observée concernant le traitement ou les paramètres biochimiques entre 56 individus avec développement intellectuel, langage et motricité normaux, et 25 individus présentant des retards dans ces domaines.

Autres informations trouvées dans des évaluations internationales

L'INESSS au Québec (26) et le UK NSC au Royaume-Uni (22), sur la base d'une revue systématique de la littérature réalisée jusqu'en 2020 et 2021 respectivement, n'ont pas pu conclure quant à l'efficacité du traitement de la galactosémie, compte tenu du nombre limité d'études disponibles et de leur faible qualité méthodologique.

Les variants de la galactosémie

Le DNN de la galactosémie permet de distinguer différentes formes pathogènes de galactosémie, mais également des variants considérés comme plus bénins, en l'absence de symptômes néonataux sévères, comme le **variant de Duarte**. Les données de la littérature sur cette forme sont contradictoires, en particulier sur les impacts à long terme des déficits cognitifs et moteurs ayant été observés (83). Des études suggèrent que le traitement précoce (et pas forcément à vie) de la galactosémie de Duarte par restriction de galactose permettrait d'améliorer les résultats cliniques à long terme. Bien que nécessitant d'être confirmés, ces résultats suggèrent un intérêt à détecter également cette forme de la galactosémie pour une prise en charge et un suivi adaptés.

Ces résultats, parfois discordants, sur l'efficacité du traitement nutritionnel sur les effets à long terme de la GALT peuvent s'expliquer par le fait que, même avec un régime strict sans galactose, la production endogène de galactose issue du métabolisme cellulaire contribue à un état d'« auto-intoxication » chronique des patients atteints de GALT (83). Chez les adultes, une certaine tolérance à la toxicité du galactose semble se développer, ce qui permet un assouplissement partiel du régime alimentaire. Cependant, cette tolérance reste incomplète et les personnes atteintes de GALT restent exposées à un risque accru de complications à long terme (retards du développement, apraxie, troubles moteurs, insuffisance ovarienne prématurée ou un hypogonadisme hypergonadotrophique), indépendamment du moment de l'instauration du traitement, de la rigueur de l'éviction alimentaire ou de la qualité du suivi. Néanmoins, certains auteurs considèrent que la compliance au régime alimentaire pourrait changer la symptomatologie, les concentrations urinaires de galactose étant significativement plus élevées chez les patients peu observants que chez les patients au régime strict (85).

5.5.3. Conclusion sur l'efficacité des traitements

Au regard des données issues de la littérature, les constats suivants peuvent être formulés concernant l'efficacité des traitements.

- Le traitement consiste en une prise en charge diététique, par un régime très restrictif en galactose durant les premières années de vie qui peut progressivement être élargi à l'adolescence. Les patients symptomatiques qui présentent des troubles neurologiques nécessitent une prise en charge multidisciplinaire (orthophonie, psychomotricité...).
- Les études relatives à l'efficacité du régime sur la galactosémie sont limitées et présentent un risque de biais.
- En phase présymptomatique, la mise en place d'un traitement diététique préviendrait généralement la survenue de symptômes néonataux tels que l'insuffisance hépato-cellulaire, la cataracte, la septicémie ou certains troubles neurologiques.
- En phase symptomatique, le régime permettrait la régression partielle ou totale des cataractes et limite les troubles du neurodéveloppement en période néonatale. L'efficacité sur la réversibilité des symptômes est conditionnée à la précocité de l'instauration du régime.
- L'intérêt du DNN et de la prise en charge précoce réside dans la prévention ou la réversibilité des symptômes néonataux. À titre d'information, pour les complications à long terme (langage, cognition, motricité, santé osseuse, épilepsie, insuffisance ovarienne prématurée...), l'efficacité de la mise en place d'un régime pauvre en galactose n'est à ce jour pas démontrée bien que la précocité du traitement et sa bonne observance pourraient, selon les études, en limiter la sévérité.

Avis du GT

Les experts du GT sont d'accord avec les constats faits par la HAS. Ils précisent que si le régime est mis en place à temps, il est aussi efficace sur la réversibilité de l'insuffisance hépato-cellulaire, qui est le symptôme le plus grave.

5.6. Bénéfice individuel du dépistage

Le DNN de la GALT peut jouer un rôle dans la prévention de symptômes néonataux graves et l'amélioration de troubles neurologiques et métaboliques. La détection précoce permet d'initier un traitement alimentaire immédiat qui réduit considérablement les risques de complications graves. L'efficacité du dépistage est évaluée en comparant les issues cliniques et de qualité de vie à court, moyen et long terme des patients identifiés par DNN à celles des patients diagnostiqués sur la base de signes cliniques.

En 2020, la Cochrane a mené une méta-analyse dont l'objectif était de déterminer s'il existait des preuves que le DNN de la galactosémie prévient ou réduit la mortalité et la morbidité et améliore les résultats cliniques chez les nouveau-nés atteints et la qualité de vie des enfants plus âgés. Aucune étude n'a répondu aux critères d'inclusion (études contrôlées randomisées et études cliniques contrôlées, publiées ou non, comparant l'utilisation de tout test de dépistage néonatal pour diagnostiquer les nourrissons atteints de galactosémie et présentant une comparaison entre une population dépistée et une population non dépistée). La recherche bibliographique effectuée en 2025 n'a pas identifié de nouvelles études répondant à ces critères, seules des études observationnelles, décrites au chapitre 5.5, ont été retrouvées.

5.6.1. Bénéfice individuel sur les aspects cliniques

Les bénéfices pour la santé sont rapportés dans le chapitre 5.5 relatif à la prise en charge nutritionnelle. Pour rappel, chez les patients traités, les données montrent qu'un régime nutritionnel précoce réduit l'apparition de symptômes néonataux sévères (symptômes hépatiques, cataractes et septicémies) qui peuvent être graves en l'absence de traitement.

Une étude menée en Irlande rapportant les résultats de 50 ans de DNN montre que les nourrissons qui ont bénéficié d'un dépistage « urgent » de la GALT en raison de leur haut niveau de risque réalisé le 1^{er} ou 2^e jour de vie (et couplé à un régime sans galactose dans l'attente des résultats) avaient des symptômes moins sévères et un risque de décès significativement plus faible que les enfants identifiés par le DNN classique réalisé entre le 3^e et 5^e jour de vie (OR : 0,127, 95 % CI : 0,027-0,598, $p < 0,009$), mettant en avant l'intérêt du DNN et d'une prise en charge la plus précoce possible (109).

Ainsi, en évitant l'errance diagnostique, le DNN permettrait une mise sous traitement précoce et une réduction de la sévérité des symptômes. Le traitement, exclusivement diététique, ne présente en outre aucun risque d'effets indésirables. Le risque lié aux faux positifs et à une mise sous traitement potentiellement inutile ne constitue donc pas un danger clinique pour l'enfant.

Il convient toutefois de noter que certaines études indiquent que le délai d'initiation du traitement chez des patients symptomatiques est souvent comparable à celui des enfants dépistés par DNN, limitant ainsi le bénéfice du DNN, bien que la transposabilité de ces résultats au contexte français soit limitée, du fait des différences possibles dans les délais de prélèvement, de transport, d'analyse et de communication des résultats selon les pays. Certains pays suggèrent que l'existence de protocoles et de lignes directrices pourrait favoriser un diagnostic rapide et une prise en charge adaptée par les soignants même sans DNN.

5.6.2. Bénéfice individuel sur la qualité de vie

Une recherche systématique de la littérature a été réalisée le 08/04/2025 pour identifier les études rapportant, à l'international, des données populationnelles du bénéfice sur la qualité de vie des patients. Le diagramme de sélection est illustré dans la Figure 15.

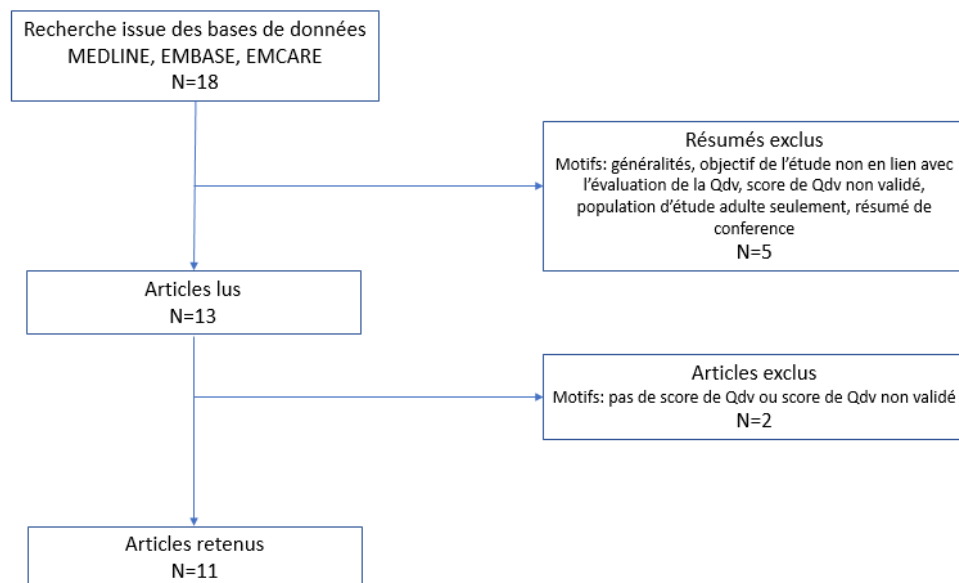


Figure 15. Diagramme de sélection des études sur la qualité de vie des patients avec galactosémie

Après le diagnostic de galactosémie classique (GALT), une surveillance à vie est recommandée : tous les trois mois au cours de la première année, puis tous les six mois durant la deuxième année, et enfin chaque année par la suite. Le suivi comprend des analyses biochimiques (telles que la mesure du galactose-1-phosphate érythrocytaire ou du galactitol urinaire), un contrôle ophtalmologique pour dépister une cataracte, des évaluations neurologiques (langage et développement moteur), ainsi qu'un suivi des carences nutritionnelles et du risque d'ostéoporose (82).

Malgré un diagnostic précoce et un régime alimentaire strict, de nombreux patients développent des troubles neurologiques, cognitifs et sociaux ayant un impact significatif sur leur qualité de vie. Plusieurs études soulignent des limitations dans les activités quotidiennes, notamment des difficultés d'apprentissage, des troubles cognitifs et une mémoire de travail réduite, pouvant entraîner un échec scolaire et des difficultés d'insertion professionnelle (121 , 122). Certains enfants peuvent néanmoins suivre une scolarité normale, surtout en cas de détection et de traitement précoces. Des aménagements scolaires sont parfois nécessaires, notamment via un projet d'accueil individualisé (PAI), afin de garantir le respect du régime alimentaire strict à l'école. Les consultations médicales et de rééducation régulières peuvent par ailleurs engendrer un absentéisme scolaire.

À l'âge adulte, peu de patients atteignent une autonomie complète : une part importante vit toujours chez leurs parents, est sans emploi ou bénéficie de dispositifs d'aide (121 , 123). Ces contraintes affectent la santé mentale et émotionnelle : anxiété, faible estime de soi, fatigue chronique et isolement social sont fréquemment rapportés (124 , 125 , 126 , 127 , 128).

Une étude néerlandaise portant sur 61 patients atteints de galactosémie classique, âgés de 1 à 52 ans, met en évidence une altération marquée de la qualité de vie liée à la santé (HRQoL)⁵, évaluée par les questionnaires PROMIS⁶ et TACQOL⁷ (129). Les enfants rapportent davantage de fatigue ($P = 0,044$) et une motricité réduite des membres supérieurs ($P = 0,021$) par rapport à des témoins. Chez les adultes, les principales difficultés concernent les fonctions cognitives, l'anxiété, la fatigue, le sommeil, la vie sociale et la santé physique. Les parents signalent également une qualité moindre des relations sociales et une fonction cognitive altérée chez leurs enfants. Ces résultats soulignent la nécessité d'une prise en charge multidimensionnelle adaptée à chaque âge. L'étude ne permet toutefois **pas de distinguer clairement les effets du mode de diagnostic : les scores PROMIS ne diffèrent pas significativement entre les patients repérés par DNN ou familialement ($n = 12$) et ceux repérés sur signes cliniques ($n = 3$)**, sans différence notable sur les fonctions intellectuelles, langagières ou motrices.

Chez les femmes, la maladie entraîne aussi des conséquences spécifiques telles que l'aménorrhée primaire et des troubles de la fertilité, affectant profondément la vie personnelle et affective (121).

Finalement, **aucune étude ne permet d'évaluer la qualité de vie des patients atteints de GALT identifiés par un programme de DNN comparativement au repérage clinique.**

5.6.3. Conclusion sur le bénéfice individuel

D'après la littérature, les trois constats suivants peuvent être formulés quant au bénéfice individuel du DNN de la galactosémie.

- Un traitement précoce par restriction de galactose permet de prévenir ou parfois d'inverser des symptômes néonataux graves (insuffisance hépatique, septicémies, cataractes, troubles neurologiques), mais son impact sur les complications à long terme demeure incertain.
- Aucune étude ne permet d'évaluer la qualité de vie des patients atteints de GALT identifiés par un programme de DNN comparativement au repérage clinique. Les retours d'expérience des pays ayant intégré ce dépistage font état d'une réduction des symptômes cliniques graves qui pourrait avoir un impact positif sur la qualité de vie des patients, bien que ce dernier soit difficile à isoler.
- L'un des principaux points d'incertitude tient à la possibilité de rendre les résultats du DNN avant l'apparition des symptômes, d'autant que les études disponibles ne montrent pas de différence significative de délai de mise sous traitement entre patients dépistés et patients diagnostiqués cliniquement.

⁵ HRQoL (*Health-Related Quality of Life*) : concept global évaluant l'impact d'une maladie ou d'un traitement sur le bien-être physique, psychologique et social du patient, souvent mesuré par des questionnaires multidimensionnels.

⁶ PROMIS (*Patient-Reported Outcomes Measurement Information System*) : outil standardisé développé par le NIH pour mesurer les résultats rapportés par les patients concernant leur santé physique, mentale et sociale ; basé sur des méthodes psychométriques modernes (IRT, CAT).

⁷ TACQOL (*TNO-AZL Child Quality of Life Questionnaire*) : questionnaire d'évaluation de la qualité de vie liée à la santé chez les enfants (6-15 ans), couvrant plusieurs dimensions (émotions, douleurs, fonctions sociales, etc.) via auto- et hétéro-évaluation.

Avis du GT

Les membres du GT sont en accord avec les constats formulés.

Ils insistent sur le fait que le rendu des résultats après l'apparition des symptômes chez certains enfants n'est pas un frein majeur à la mise en place du DNN. Le traitement est efficace et permet de prévenir ou d'inverser des symptômes graves qui peuvent avoir un impact sur la santé et la qualité de vie à long terme s'ils ne sont pas traités précocement.

En outre, bien que moins bien documentées et parfois contradictoires, des données montrent que la précocité du traitement pourrait être efficace sur la sévérité des complications à long terme. S'il est admis que le DNN vise en premier lieu des effets néonataux, le gain à long terme pourrait être un bénéfice additionnel du DNN de la GALT.

6. Impacts économiques, organisationnels et éthiques de l'extension du DNN

6.1. Impact économique

Avant d'examiner la littérature relative à l'efficacité des programmes de DNN du BIOT et de la GALT, il convient de proposer une estimation du coût de leur dépistage en France.

6.1.1. Coût du DNN du BIOT et de la GALT en France

Il n'existe pas de données françaises spécifiques concernant le coût du dépistage du BIOT et de la GALT par fluorimétrie. Toutefois, considérant que la fluorimétrie est déjà utilisée en routine en France pour le DNN de 3 maladies (la mucoviscidose, l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS), et l'hypothyroïdie congénitale (HC)) et bien que chaque dépistage par fluorimétrie entraîne un coût spécifique par nouveau test introduit, il n'est pas attendu que l'introduction du BIOT et de la GALT au programme de DNN induise un surcoût important. En effet, les équipements sont déjà disponibles dans les laboratoires, le personnel est formé à la technique, le prélèvement ne nécessitera pas de goutte de sang supplémentaire ou de modifier les cartons buvards.

6.1.2. Les évaluations médico-économiques comparant le dépistage néonatal suivi des traitements avec l'absence d'intervention

Une recherche documentaire systématique a été conduite afin d'identifier les études évaluant l'efficacité du DNN du BIOT et de la GALT à l'échelle internationale. Cette revue s'appuie sur le cadre méthodologique PICOT, dont les critères sont détaillés dans le Tableau 23. Le PICOT cible la population des nouveau-nés, compare le dépistage systématique à l'absence de dépistage ou à un dépistage ciblé, et inclut les études de type coût-efficacité, coût-utilité ou coût-bénéfice, publiées entre 2019 et 2025, en français, anglais ou espagnol, dans le contexte des pays européens, de l'Amérique du Nord, de l'Australie et du Japon.

Tableau 23. Critères d'inclusion pour la recherche documentaire

Catégorie	Critères d'inclusion
Population	Nouveau-nés
Interventions/comparateurs	DNN du BIOT et de la GALT/absence de dépistage systématique ou dépistage ciblé
Résultats	Résultats d'efficacité
Type d'étude	Analyse coût-efficacité (ACE), analyse coût-utilité (ACU) et analyse coût-bénéfice (ACB)
Langue	Français, anglais et espagnol
Date de publication	Entre 2019 et 2025
Zone géographique	Europe, Amérique du Nord, Australie et Japon

La recension des travaux de la littérature économique n'a pas permis d'identifier d'études évaluant l'efficacité du DNN de la GALT et du BIOT, tant au niveau international que français, pour la période

considérée (2019-2025). Les seules données économiques disponibles proviennent d'études antérieures à 2019, menées dans différents pays incluant des pays en développement. Bien qu'anciennes, ces analyses demeurent utiles pour éclairer la réflexion dans le contexte français, notamment quant aux déterminants de l'efficacité des programmes de dépistage.

Déficit en biotinidase (BIOT)

Les évaluations économiques consacrées au DNN du BIOT restent peu nombreuses et hétérogènes, tant du point de vue méthodologique que contextuel (Tableau 24). L'analyse la plus complète identifiée est celle de **Vallejo-Torres et al. (2015) (130)**. Il s'agit d'une étude coût-efficacité (ACE) menée en Espagne (Galice) du point de vue du système de santé.

Basée sur un modèle décisionnel appliqué à une cohorte hypothétique de 450 000 nouveau-nés, l'analyse estime un coût additionnel moyen de 1,24 \$ par enfant dépisté et un gain total de 22,573 QALYs, soit 0,00005 QALY par enfant. Le RDCR ressort à 24 677 \$ par QALY gagnée, un niveau inférieur au seuil de référence espagnol de 30 000 €/QALY, indiquant que le dépistage est coût-efficace. Dans certains scénarios moins conservateurs, comme l'inclusion des prestations d'invalidité, le dépistage devient même dominant, c'est-à-dire à la fois moins coûteux et plus efficace que l'absence de dépistage.

L'analyse de sensibilité confirme la robustesse de ces résultats : la probabilité que le dépistage soit coût-efficace dépasse 70 % pour un seuil de 40 000 \$/QALY, même en cas de baisse de la prévalence ou de modification des paramètres de qualité de vie. Ces résultats appuient l'intégration du dépistage du BD dans le programme national espagnol, en soulignant sa capacité à prévenir des complications sévères telles que le retard cognitif, la surdité, la cécité ou le décès.

Malgré quelques incertitudes liées aux données sur l'histoire naturelle du BIOT non traité et à la valorisation des QALYs chez l'enfant, cette étude apporte des arguments économiques solides en faveur d'une généralisation du dépistage du BIOT à l'échelle nationale.

En Belgique, l'étude coût-bénéfice (ACB) de **Schoos et al. (1998) (131)**, adoptant une perspective sociétale, rapporte des résultats encore plus favorables. Les auteurs montrent un bénéfice net de 6 200 FB par cas dépisté, en comparant le coût négligeable du dépistage (gratuit) aux économies substantielles générées (6 500 FB par patient non dépisté évités). Le dépistage permet d'éviter des coûts élevés liés aux complications graves et aux pertes de productivité. Les analyses de sensibilité confirment la solidité des résultats : les tests présentent une spécificité élevée (proche de 99 %) et une bonne sensibilité, minimisant les faux positifs et les coûts inutiles. Ils soulignent ainsi l'intérêt collectif du dépistage, au-delà des seuls bénéfices cliniques.

Aux États-Unis, **Carroll et Downs (2006) (78)** ont élaboré un modèle coût-utilité afin de comparer différentes stratégies de DNN, incluant le dépistage du BIOT. Réalisé de manière isolée, le dépistage du BIOT apparaît comme une stratégie dominante : il réduit le coût moyen par enfant dépisté (85 \$ contre 98 \$ sans dépistage) tout en améliorant légèrement la qualité de vie, avec un gain estimé à 0,0005 QALY par enfant. Le coût par QALY gagnée est ainsi très faible, de l'ordre de 1 100 \$, ce qui le place largement en dessous des seuils habituellement retenus pour juger du caractère coût-efficace d'une intervention. Intégré dans un panel combiné de cinq affections (PKU, BIOT, MSUD, galactosémie et homocystinurie), le BIOT contribue également à une stratégie globalement efficiente.

Les analyses de sensibilité rapportent que le dépistage du BIOT reste généralement coût-efficace, sauf si la spécificité du test chute sous 99,98 % ou si la prévalence de la maladie est fortement revue à la baisse. De même, l'efficacité pourrait être surestimée si l'efficacité du traitement à prévenir les complications (comme la surdité, le retard du développement ou les troubles neurologiques) est inférieure à celle retenue dans le modèle. Malgré ces limites, les résultats suggèrent que le dépistage du

BIOT est une stratégie économiquement justifiée, que ce soit isolément ou intégré à un panel plus large.

Tableau 24. Caractéristiques des études médico-économiques sur le BIOT incluses

Pays et auteurs	Type d'étude	Perspective	Taux d'actua- lisation	Horizon tem- porel	Résultats	Conclusion
Belgique (Schoos <i>et al.</i> , 1998)	ACB	Sociétale	ND	Vie entière	Bénéfice net : 6 200 FB par cas dépisté	Le DNN du BIOT est économique- ment justifié
Espagne (Galice), Vallejo- Torres <i>et al.</i> , 2015	ACU	Système de santé	3 %	Vie entière	RDCR : 24 677 \$/QALY	Coût-efficace si seuil < 30 000 \$/QALY
États- Unis (Carroll & Downs, 2006)	ACU	Sociétale	3 %	Vie entière	Coût du DNN : 85 \$ Coût sans dé- pistage : 98 \$ Gain moyen de 0,0005 QALY par individu	Le dépistage est non seulement coût-efficace, mais largement dominant

Les trois études présentent des limites méthodologiques communes. La rareté de la maladie engendre une incertitude sur les données cliniques, notamment concernant l'évolution des symptômes à long terme et la réversibilité des séquelles. Les estimations des QALYs et des coûts reposent souvent sur des hypothèses simplificatrices ou des données extrapolées, ce qui limite la robustesse des résultats. Par ailleurs, les coûts indirects (pertes de productivité, charge des aidants, stress familial) ne sont généralement pas intégrés, alors qu'ils pourraient renforcer la coût-efficacité du dépistage. Certaines analyses supposent également une performance optimale des tests, ce qui peut surestimer les bénéfices attendus dans des conditions réelles. En somme, bien que les résultats de ces études soient globalement favorables, leur transférabilité au contexte français reste limitée. Les écarts méthodologiques, l'ancienneté des données et l'absence de modèles économiques récents limitent la robustesse des conclusions. Une évaluation actualisée, intégrant les spécificités du système de santé français, apparaît nécessaire.

Galactosémie (GALT)

À l'instar du BIOT, les évaluations économiques portant sur le DNN de la GALT sont rares, en particulier dans les pays développés. Deux études ont été identifiées dans ce contexte (Tableau 25).

L'étude canadienne menée par l'**Institute of Health Economics (2016) (132)** estime le ratio coût-efficacité incrémental du dépistage isolé de la GALT à 122 749 CAD (environ 103 000 euros 2024) par QALY, pour une modeste amélioration de 0,00009 année de vie et un surcoût de 11,28 CAD (9,46 euros 2024) par nourrisson. Ce résultat place la GALT parmi les affections les moins efficaces lorsqu'elles sont ajoutées individuellement au programme actuel de dépistage néonatal. Cela s'explique principalement par la faible incidence de la maladie (1/60 000). En revanche, l'intégration de la GALT dans des stratégies combinées permet d'en améliorer significativement le RDCR. L'association GALT + SCD (drépanocytose) réduit ainsi le RDCR à 4 945 \$, et d'autres combinaisons incluant également TYRI (tyrosinémie) et/ou HCY (homocystinurie) maintiennent des RDCR inférieurs à 5 500 \$. À titre d'exemple, la combinaison GALT + TYRI + SCD présente un ICER de 5 278 \$, tandis que l'ajout

de HCY à ces trois affections donne un RDCR de 5 348 \$. Ces résultats indiquent que, bien que le dépistage de la GALT seul soit peu efficient, son intégration dans une stratégie combinée incluant d'autres affections permet d'atteindre des seuils de coût-efficacité nettement plus acceptables. Ainsi, toute décision d'inclusion de la GALT dans un programme élargi de dépistage devrait privilégier une approche groupée, en tenant compte des effets d'échelle et des synergies en termes de gains de santé.

L'analyse de sensibilité montre que le coût moyen par nourrisson dépisté varie en fonction de l'incidence de la maladie. Lorsque l'incidence est plus faible (1 sur 80 000), le coût moyen est estimé à 13,66 \$ par enfant dépisté. À l'inverse, une incidence plus élevée (1 sur 14 000) conduit à une augmentation du coût, atteignant 21,94 \$ par enfant dépisté. Cette variation reflète l'impact direct du nombre de cas détectés sur le coût global du dépistage, en tenant compte notamment des coûts liés au diagnostic confirmé et à la prise en charge. Ces résultats soulignent que l'efficacité du dépistage de la GALT reste sensible aux hypothèses d'incidence retenues, ce qui justifie la prudence dans l'interprétation des résultats de coût-efficacité, particulièrement dans les contextes où les données épidémiologiques locales sont incertaines ou incomplètes.

Aux États-Unis, **Carroll et Downs (2006)** montrent que le dépistage de la galactosémie (GALT) ressort comme l'une des rares affections avec l'hyperplasie congénitale des surrénales pour lesquelles le dépistage n'est pas dominant par rapport à l'absence de dépistage. Le coût total moyen de cette stratégie est estimé à 102 \$ par enfant dépisté, pour un gain de 0,00005 QALY, ce qui se traduit par un coût par QALY gagnée de 94 000 \$ (environ 135 500 euros 2024). Ce ratio est nettement supérieur au seuil classiquement admis de 50 000 \$ par QALY, ce qui rend cette intervention non coût-efficace.

Les raisons de cette absence d'efficacité sont multiples. Bien que le dépistage précoce de la GALT permette de prévenir certains décès néonataux, la majorité des enfants affectés développent des séquelles importantes (retard modéré ou sévère du développement) malgré une prise en charge rapide, ce qui limite les bénéfices en termes de qualité de vie. De plus, le coût associé à la gestion des complications sur le long terme reste élevé.

L'analyse de sensibilité confirme la robustesse du résultat : sous aucune des hypothèses testées, le dépistage de la GALT ne devient économiquement dominant. En revanche, lorsque la probabilité de décès néonatal lié à la GALT est supposée atteindre ou dépasser 27 % ou si les coûts de confirmation diagnostique sont réduits d'au moins 30 %, le dépistage devient coût-efficace (c'est-à-dire < 50 000 \$ par QALY). Cela souligne la forte dépendance du résultat à cette variable clinique, elle-même incertaine et sujette à variation selon les contextes.

Ainsi, le dépistage néonatal de la GALT, dans le cadre de cette étude, ne présente pas un bon rapport coût-utilité pris isolément. Toutefois, son inclusion dans un panel combiné de tests, notamment via la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS), permet de diluer son coût marginal dans une stratégie plus globale qui reste efficiente.

Deux autres études issues de contextes très différents (Brésil (133), Iran (134)) concluent à la coût-efficacité du DNN de la GALT. Toutefois, leurs résultats ne sont pas directement transposables aux pays développés en raison des spécificités locales (incidence, organisation du système de santé, coûts hospitaliers, etc.) et ont été écartés de la synthèse de la littérature.

Ces travaux mettent en évidence trois déterminants de l'efficacité du DNN de la GALT : la prévalence locale de la maladie, les coûts unitaires des tests et la méthode d'intégration dans les programmes de dépistage (isolée ou en panel multimaladie).

Tableau 25. Caractéristiques des études médico-économiques sur la galactosémie incluses (pays à faible incidence)

Pays et auteurs	Type d'étude	Perspective	Taux d'actualisation	Horizon temporel	Résultats	Conclusion
États-Unis (Carroll & Downs, 2006)	ACU	Sociétale	3 %	Vie entière	RDCR : 94 000 \$ (seuil de 50 000 \$)	Le DNN n'est pas coût-efficace
IHE (Alberta, Canada)	ACU	Sociétale	5 %	Vie entière	RDCR : 122 749 CAD/8 155 CAD	Le DNN n'est pas coût-efficace

Les deux études sont des analyses coût-utilité avec une perspective sociétale incluant des analyses de sensibilité. Cependant, elles sont confrontées à des difficultés majeures liées à la qualité et à la représentativité des données utilisées. Plusieurs travaux reposent sur des données épidémiologiques anciennes ou limitées, souvent issues d'échantillons réduits ou biaisés géographiquement, ce qui entraîne une incertitude importante autour de l'incidence réelle de la maladie et de la validité externe des résultats.

Sur le plan économique, ces études souffrent de l'absence de prise en compte des coûts indirects tels que la perte de productivité, la qualité de vie ou les coûts familiaux, éléments pourtant essentiels à une évaluation complète en perspective sociétale. Les utilités associées aux complications évitées sont souvent extrapolées à partir de la littérature sans mesures directes, ce qui peut conduire à une surestimation des bénéfices sanitaires. Par ailleurs, certains modèles utilisés restent simplifiés, ne reflétant pas suffisamment la complexité des trajectoires cliniques et négligeant les projections à long terme, ce qui limite la capacité à saisir l'ensemble des impacts sanitaires et économiques du dépistage.

La variabilité des prévalences locales et la sensibilité aux contextes épidémiologiques apparaissent également comme des facteurs critiques, affectant fortement la transférabilité des résultats d'un pays à l'autre. Les analyses ne prennent pas en compte les différences de gravité des formes cliniques détectées ni les variations locales des coûts, restreignant ainsi la pertinence des conclusions pour les environnements à forte ou faible prévalence. De plus, l'absence de discussion approfondie sur les résultats divergents ou contradictoires affaiblit la robustesse méthodologique globale.

Les incertitudes méthodologiques relatives aux hypothèses clés, à la qualité des données sur l'efficacité des traitements et à la validité des modèles utilisés suggèrent que les conclusions doivent être interprétées avec prudence.

Pour le cas français, où la prévalence est estimée à 1/45 000, ces éléments suggèrent que l'efficacité du dépistage dépendrait fortement de son intégration dans le panel existant de maladies dépistées et justifierait une analyse économique locale actualisée prenant en compte les spécificités du système de santé français.

6.1.3. Conclusion sur les évaluations économiques

Au regard de l'absence de données sur l'estimation du coût du DNN du BIOT et de la GALT en France, ainsi que du faible nombre d'études dans la littérature sur l'efficacité de ce dépistage, les constats suivants peuvent être établis concernant son impact économique.

- La fluorimétrie est déjà utilisée en France pour le DNN de trois maladies. Une grande partie des coûts liés à l'introduction du BIOT et de la GALT pourraient donc être mutualisés. Il n'est

donc pas attendu de surcoût important du DNN par l'ajout de ces deux maladies au programme.

- La littérature économique sur le dépistage néonatal du BIOT et de la GALT est limitée et antérieure à 2019. Les résultats des études incluses suggèrent que le DNN du BIOT pourrait être coût-efficace, voire dominant dans certains contextes, notamment en Espagne, en Belgique et aux États-Unis, bien que les résultats soient à interpréter avec prudence en raison de limites méthodologiques. Pour la galactosémie (GALT), les deux études analysées révèlent que son dépistage pris isolément n'est pas coût-efficace. En revanche, son intégration dans un panel combiné d'examens permet d'en améliorer sensiblement l'efficacité économique.
- L'efficacité de ces programmes dépend fortement de la prévalence locale, du coût et des performances des examens, des coûts de prise en charge évités, ainsi que du mode d'intégration du dépistage (isolé ou en panel). En l'absence d'évaluations économiques françaises, la transposition des résultats internationaux sur l'efficacité du DNN du BIOT et de la GALT vers le contexte français doit être considérée avec prudence, compte tenu des différences potentielles de prévalence, de coûts des tests et de trajectoires de soins. Ces considérants justifient une évaluation économique contextualisée.

6.2. Impacts organisationnels

6.2.1. Information et accompagnement des familles

L'information des patients constitue un enjeu essentiel dans tout programme de DNN. La formation des professionnels de santé, en particulier des sages-femmes, maïeuticiens et infirmiers puériculteurs amenés à réaliser les prélèvements, est indispensable pour garantir une bonne compréhension de la démarche par les parents et assurer un consentement éclairé.

L'appel téléphonique de convocation de la famille et l'annonce du diagnostic doivent être préparés en amont, avec réflexion, et réalisés par un médecin expérimenté dans la pathologie concernée, en lien avec un projet de prise en charge thérapeutique. Une fois le diagnostic posé, l'accompagnement des familles doit être anticipé et organisé.

En France, les maladies métaboliques héréditaires, dont la GALT et le BIOT, sont reconnues comme affections de longue durée (ALD), relevant plus précisément de l'ALD n° 17. Celle-ci regroupe les affections métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé, une surveillance médicale spécialisée et susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital. L'inscription en ALD 17 ouvre droit à une prise en charge à 100 % des soins et traitements liés à la pathologie, sur la base des tarifs de la Sécurité sociale. Cela inclut notamment les examens biologiques réguliers, les consultations spécialisées, les hospitalisations éventuelles, ainsi que les traitements indispensables, comme la supplémentation en biotine pour le BIOT.

Bien qu'il s'agisse de maladies rares, les pratiques de soins sont bien connues des professionnels de santé. Des protocoles existent, notamment ceux de la filière G2M, qui incluent par exemple la prise en charge à 100 % des vitamines ou d'actes tels que la rééducation ou l'orthophonie.

Dans le cas de la galactosémie classique, les frais liés à l'instauration et au suivi d'un régime strict sans galactose ni lactose, souvent coûteux pour les familles du fait de la nécessité de produits diététiques spécifiques, sont également couverts. Cette reconnaissance en ALD permet ainsi de réduire considérablement la charge financière pour les familles et d'assurer un suivi optimal et durable des patients, condition essentielle pour limiter les complications à long terme et faciliter leur parcours de soins au sein du système de santé français.

6.2.2. Impact d'un déploiement du dépistage au niveau national

6.2.2.1. L'impact sur l'organisation des soins

L'identification précoce des nouveau-nés atteints permettrait une orientation rapide vers des centres de référence spécialisés (CRMR maladies métaboliques), améliorant ainsi de manière significative la coordination des soins dès les premiers jours de vie. Si la prise en charge du BIOT et de la GALT s'est accélérée ces dernières années (données BNDMR), le DNN permettrait de réduire l'errance diagnostique en France.

Cette précocité du diagnostic faciliterait la mise en place immédiate d'un régime restreint en galactose, réduisant ainsi les risques de complications aiguës (insuffisance hépatique, sepsis, cataracte) et établissant les bases d'un suivi pluridisciplinaire à long terme pour les patients galactosémiques. De même, l'instauration précoce de biotine chez les patients BIOT viserait à prévenir l'apparition de symptômes néonataux.

Pour la galactosémie, le type d'examens à effectuer et les seuils à appliquer devront être clairement définis afin d'assurer une performance optimale du DNN et un délai de rendu des résultats aussi court que possible, compte tenu de la rapidité d'apparition des symptômes.

L'intégration de ces maladies dans le DNN nécessitera une adaptation des circuits logistiques et des moyens humains. Les laboratoires de dépistage devront se procurer les kits nécessaires et renforcer leurs compétences, avec une standardisation des procédures pour cet élargissement du panel de tests. Par ailleurs, les centres d'expertise devront anticiper une hausse du nombre de patients référés, impliquant une augmentation des consultations en pédiatrie génétique, en diététique et en médecine métabolique.

La mise en œuvre d'un dépistage national s'accompagnera également de besoins en formation pour les professionnels de santé de première ligne (sages-femmes, pédiatres, biologistes, etc.), afin de garantir une interprétation correcte des résultats et une communication adaptée aux familles. Il sera essentiel d'encadrer ces actions pour assurer une cohérence nationale dans les pratiques et les recommandations.

Enfin, cette intégration pourrait avoir un effet structurant sur l'ensemble de la filière des maladies rares, en favorisant le développement d'outils de suivi (registres nationaux, bases de données cliniques), le renforcement des réseaux de soins et la mise en place de protocoles nationaux de diagnostic et de prise en charge (PNDS). Ainsi, au-delà du bénéfice direct pour les patients atteints de BIOT et de GALT, le déploiement du dépistage à l'échelle nationale améliorerait l'efficacité et l'équité du système de santé dans le domaine des maladies métaboliques héréditaires.

6.2.2.2. L'impact de l'ajout d'une nouvelle maladie au DNN

L'ajout du BIOT et de la galactosémie (notamment la forme GALT) au programme national de DNN s'inscrit dans une logique d'optimisation de la détection précoce des erreurs innées du métabolisme. D'un point de vue logistique, ces ajouts n'entraîneraient pas de modification substantielle du prélèvement sanguin réalisé dans les premiers jours de vie, puisque les quelques gouttes de sang recueillies sur le buvard de Guthrie suffisent, à condition que les surfaces prévues soient correctement remplies. Aucun prélèvement supplémentaire ne serait nécessaire si le buvard est complet, ce qui limite l'impact sur l'organisation des soins en maternité ou chez les professionnels libéraux intervenant à domicile.

Les techniques analytiques requises pour ces pathologies – mesure de l'activité enzymatique pour la biotinidase et la GALT (galactose-1-phosphate uridylyltransférase) ou dosage de biomarqueurs comme le galactose et le Gal-1-P – sont déjà disponibles dans la majorité des centres experts. Leur intégration au DNN nécessiterait toutefois une harmonisation des protocoles techniques entre les centres régionaux de dépistage néonatal (CRDN), ainsi qu'un renforcement du maillage territorial pour garantir des délais d'analyse compatibles avec l'urgence thérapeutique, particulièrement pour la galactosémie classique, dont la prise en charge doit être immédiate.

L'expérience des laboratoires métropolitains ayant participé à des expérimentations antérieures montre qu'il est possible d'intégrer ces analyses dans les flux de dépistage sans retarder le rendu des autres résultats. Néanmoins, une attention particulière devra être portée à la gestion des retests, notamment en cas de résultats intermédiaires ou de faux positifs, qu'ils soient liés ou non à des variants bénins. Les CRDN devront systématiquement conserver le buvard original pour permettre ces analyses complémentaires, une condition indispensable au bon fonctionnement du circuit diagnostique.

Sur le plan de l'acceptabilité, ces pathologies ne nécessitent pas de recours systématique à des techniques de biologie moléculaire à visée génétique, contrairement à d'autres maladies dépistées dans

le cadre du DNN, ce qui limite les enjeux liés au consentement parental spécifique. Ainsi, l'extension du dépistage à ces maladies enzymatiques devrait rencontrer un taux de refus parental comparable à celui observé dans le DNN actuel, soit environ 0,07 % (135).

Enfin, l'ajout de ces deux pathologies pourrait s'accompagner de la mise en place de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) pour les cas positifs, notamment pour les formes atténuées ou les variants de signification incertaine. L'expérience des centres pilotes montre que ces RCP peuvent être organisées en continu et de manière dématérialisée, sans retarder la prise en charge initiale. Une telle approche renforcerait la qualité et l'équité du diagnostic, tout en optimisant l'accompagnement des familles dès les premiers jours suivant la naissance.

6.2.2.3. Les techniques de dépistage

L'intégration du BIOT et de la GALT au programme national de DNN repose actuellement sur des approches biochimiques plutôt que génétiques en première intention, contrairement à certaines pathologies récemment incluses, comme l'amyotrophie spinale (SMA). Cependant, l'évolution rapide des technologies de dépistage et la possibilité d'intégrer progressivement des méthodes génétiques ou enzymatiques automatisées nécessitent d'anticiper dès maintenant les impacts organisationnels, techniques et humains de cette extension.

Concernant le BIOT, le dépistage s'appuie actuellement sur une méthode enzymatique fiable mesurant l'activité de la biotinidase directement sur buvard. Bien que cette technique soit déjà opérationnelle dans plusieurs pays européens et compatible avec les plateformes françaises, son implémentation nécessitera une attention particulière quant à la validation inter-laboratoire des seuils diagnostiques. La gestion des formes partielles – dont l'indication thérapeutique peut varier – ainsi que le contrôle qualité des réactifs et la standardisation des protocoles représenteront des enjeux majeurs. Les particularités biologiques, notamment chez les prématurés, et les risques de faux positifs imposeront par ailleurs le renforcement des procédures de confirmation diagnostique.

Pour la galactosémie, le panel des techniques disponibles inclut le dosage de l'activité GALT, la mesure du galactose total ou l'analyse métabolique par spectrométrie de masse en tandem (MS/MS). La mise en place d'une stratégie de dépistage optimale impliquera probablement des adaptations techniques et logistiques au sein des CRDN. La confirmation diagnostique des cas suspects reposera sur une combinaison d'analyses biochimiques et moléculaires, essentielles pour distinguer les formes classiques des variants bénins ou des faux positifs. L'approche combinant MS/MS et méthodes enzymatiques pourrait ainsi offrir le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité.

Bien que basées sur des principes principalement biochimiques, ces nouvelles techniques nécessiteront une formation approfondie des équipes des CRDN, particulièrement en matière d'interprétation des résultats, de communication avec les familles et de coordination avec les centres de référence. Cet effort de formation devra s'inscrire dans une logique de continuité, sans perturber les circuits existants pour les maladies nécessitant un diagnostic urgent.

Enfin, la conservation rigoureuse des buvards, conformément à la réglementation en vigueur, permettra d'effectuer des analyses complémentaires (biologiques ou génétiques) en cas de doute diagnostique ou pour des études épidémiologiques. La traçabilité des échantillons, la qualité des données et l'harmonisation nationale des pratiques constitueront des éléments déterminants pour assurer l'efficacité et l'équité du dépistage de ces deux pathologies rares.

6.2.2.4. Le contrôle de la performance des examens

L'interprétation des résultats de dépistage peut être perturbée par des faux positifs, souvent liés à des variations biologiques naturelles, générant alors une anxiété importante pour les familles concernées.

Pour réduire ce risque au minimum, il est essentiel d'optimiser la performance des examens grâce à une validation rigoureuse et continue des techniques employées. La maîtrise parfaite des nouvelles plateformes de dépistage constitue une condition préalable indispensable pour limiter ces erreurs. Cela passe nécessairement par une prise en main approfondie des équipements, leur calibration régulière selon des protocoles standardisés et une formation continue du personnel des CRDN. Ces différents éléments, combinés à des contrôles qualité stricts et à l'établissement de seuils diagnostiques précis, forment un ensemble cohérent garantissant la fiabilité du processus de dépistage tout en préservant le bien-être psychologique des familles. La mise en œuvre de ces mesures techniques et organisationnelles permettra ainsi de concilier efficacité diagnostique et réduction des faux positifs, tout en maintenant la confiance dans le système de dépistage néonatal.

6.2.2.5. Le suivi des patients

Dans le cadre d'une éventuelle intégration du BIOT et de la galactosémie au DNN, le suivi des patients diagnostiqués précocement devra s'appuyer sur une structuration renforcée et pérenne du parcours de soins, ainsi que sur des dispositifs de surveillance adaptés.

Actuellement, le suivi des patients atteints de BIOT ou de GALT repose principalement sur les centres de référence et compétences des maladies métaboliques héréditaires. Ces structures assurent la prise en charge initiale, la mise en place des traitements spécifiques (régime sans galactose ou supplémentation en biotine) et le suivi à long terme, incluant la surveillance des complications neurologiques, auditives, ophtalmologiques ou endocriniennes. L'inclusion de ces pathologies dans le programme de DNN permettrait d'uniformiser les pratiques, en s'appuyant sur des protocoles nationaux validés (PNDS), à élaborer ou à consolider.

La création ou l'intégration de cohortes nationales de suivi apparaît indispensable pour documenter l'évolution clinique des enfants dépistés et les effets à long terme d'une prise en charge précoce. Pour la galactosémie, cela permettrait notamment d'évaluer l'impact du dépistage sur le développement cognitif, moteur et social, domaines où le pronostic reste parfois réservé malgré le traitement diététique. Pour le BIOT, une telle base de données permettrait de mieux documenter les bénéfices du traitement précoce à long terme, notamment dans les formes partielles.

Il serait pertinent que, sous réserve du consentement parental, les données des enfants dépistés soient systématiquement recueillies dans un registre national, coordonné par la filière G2M (filiale des maladies héréditaires du métabolisme), en lien avec les centres de référence et les laboratoires impliqués dans le dépistage. Cette démarche permettrait d'identifier les enfants dans le cadre d'éventuelles études pilotes et de constituer des sous-cohortes pour évaluer les impacts à moyen et long terme du dépistage et des stratégies de prise en charge.

La pérennisation d'un tel registre, soutenue institutionnellement, serait nécessaire pour assurer la traçabilité des cas, améliorer continuellement les pratiques cliniques et alimenter les réflexions scientifiques, épidémiologiques et médico-économiques sur le bénéfice du dépistage. Elle contribuerait également à l'évaluation de l'efficacité des politiques publiques en matière de maladies rares, en garantissant une équité de suivi pour l'ensemble des patients dépistés sur le territoire national.

6.2.3. Conclusion sur les enjeux organisationnels

Au regard des données issues de la littérature et des échanges menés avec le groupe de travail, la HAS formule les constats suivants.

- L'information des parents et l'accompagnement psychologique des familles constituent des dimensions fondamentales du parcours de dépistage. La formation des professionnels de santé en charge du prélèvement et de l'annonce est indispensable à la bonne compréhension et à l'adhésion au programme.
- La reconnaissance en affection de longue durée (ALD n° 17) permet déjà une prise en charge à 100 % des soins, traitements et suivis nécessaires, allégeant la charge financière pour les familles et facilitant l'accès à un parcours de soins coordonné et pérenne.
- L'intégration du BIOT et de la GALT au programme national de DNN n'aurait pas d'impact sur les modalités de prélèvement, mais nécessiterait une harmonisation des techniques analytiques entre les CRDN, ainsi qu'un renforcement du maillage territorial pour garantir un rendu rapide et fiable des résultats.
- Le déploiement national du DNN impliquerait une augmentation des consultations spécialisées, des besoins en coordination interdisciplinaire, ainsi qu'en formation initiale et continue des professionnels de santé.
- L'ajout de ces pathologies au DNN supposerait le développement d'un algorithme de dépistage, de registres de suivi, de protocoles nationaux (PNDS) et de réunions de concertation pluridisciplinaire en cas de diagnostic incertain ou atténué.
- La performance des examens devra faire l'objet d'un contrôle rigoureux et continu afin de limiter le risque de faux positifs et les conséquences psychologiques associées. Cela suppose la validation des techniques, la maîtrise des équipements et la formation continue des professionnels impliqués.
- S'agissant de l'ajout à un panel de maladies métaboliques déjà dépistées, il n'est pas attendu d'impact substantiel sur le circuit de dépistage (prélèvement, équipements techniques, formation des personnels...).

Avis du GT

Les membres sont en accord avec les conclusions formulées et ont émis les précisions suivantes.

- Les punchs supplémentaires qu'imposerait l'ajout du BIOT et de la GALT au DNN pourraient nécessiter pour certains laboratoires l'achat de nouveaux équipements pour limiter l'impact sur les flux et le personnel.
- L'augmentation du nombre de maladies dépistées doit impliquer la mise en adéquation des moyens humains, matériels et financiers pour les CRDN, les filières de soins et les laboratoires d'analyses de confirmation diagnostique.
- Il serait utile que les pharmacies hospitalières puissent toutes dispenser des formulations de biotine adaptées aux poids des nouveau-nés positifs au dépistage, pour débiter au plus tôt le traitement, dans l'attente de la confirmation diagnostique.

6.3. Considérations éthiques

En plus des dimensions médicales, économiques et organisationnelles, la HAS doit tenir compte des enjeux éthiques associés à l'intervention évaluée dans le cadre de l'élaboration de ses recommandations.

Lors de précédentes évaluations pour d'autres pathologies, la HAS a établi que :

- le DNN doit viser en premier lieu l'intérêt du nouveau-né ;
- les bénéfices du dépistage sont d'abord liés à la santé. Ils doivent être substantiels et clairement établis par une réduction de la morbi-mortalité. Les bénéfices peuvent également être « indirects » (par exemple, en évitant l'errance diagnostique).

6.3.1. Les enjeux du dépistage pour l'enfant dépisté

L'errance diagnostique représente l'un des défis majeurs auxquels sont confrontés les patients atteints de maladies rares. L'intérêt du DNN est de permettre un diagnostic plus rapide et une mise sous traitement avant l'apparition de symptômes graves et/ou irréversibles.

Dans le cadre du déficit en BIOT et de la galactosémie, les traitements, simples à mettre en œuvre et peu coûteux, ont démontré leur efficacité sur la prévention ou la réversibilité de certains symptômes.

Le dépistage de formes bénignes ou d'évolution incertaine expose au risque de surdiagnostic, à des traitements inutiles ou à des suivis médicaux invasifs. Toutefois, pour le BIOT et la GALT, les traitements sont dépourvus d'effet indésirable, même en cas de traitement inutile qui serait lié à un cas faussement positif. L'étiquetage précoce de l'enfant comme « malade » ou « à risque » peut altérer la perception parentale, le développement de l'enfant et entraîner une médicalisation injustifiée de son quotidien.

Enfin, il faut noter que le dépistage de la galactosémie, en fonction de l'examen réalisé, peut amener à la découverte incidente d'autres pathologies (déficit en G6PD, syndrome de Fanconi-Bickel par exemple).

6.3.2. Les enjeux pour l'entourage

Si la mise inutile sous traitement en cas de résultat faussement positif ne présente pas de risque clinique pour l'enfant, une mauvaise spécificité des examens de dépistage peut entraîner des conséquences pour l'entourage. Les nouveau-nés suspects doivent être rappelés pour une évaluation clinique et d'autres tests de confirmation, ce qui peut entraîner une anxiété parentale excessive qui peut ne pas se dissiper complètement même si les examens de diagnostic éliminent la possibilité d'une maladie, ainsi que des conséquences à long terme sur la relation entre l'enfant et ses parents. Dans le cadre spécifique de la galactosémie, un dilemme éthique se pose aussi pour les professionnels de santé et les familles par rapport à l'interruption de l'allaitement pour les nourrissons faussement positifs, dans l'attente du résultat de confirmation diagnostique. Une mauvaise performance des examens entraîne également des procédures médicales inutiles, une charge de travail accrue pour le personnel de santé et des coûts médicaux plus élevés (97, 99).

6.3.3. Les enjeux du dépistage pour la collectivité

Le dépistage de nouvelles pathologies induit indirectement certains coûts en termes de prise en charge des patients chez lesquels elles ont été diagnostiquées (éducation des parents, suivi des dépistages positifs jusqu'à un diagnostic définitif, traitement des enfants atteints par la pathologie) et en termes d'évaluation *a posteriori* du dépistage (collecte des données, structure d'évaluation). Ces coûts devraient être pris en compte dans le calcul du ratio coût/efficacité.

Pour la galactosémie, certains pays ont fait le choix de réaliser le DNN en deux temps afin de limiter l'impact organisationnel sur les laboratoires et les coûts du dépistage, tout en garantissant une performance optimale. En cas de mise en œuvre du DNN de la galactosémie en France, la meilleure séquence des examens de dépistage (un ou deux examens, simultanés ou séquencés) devra être

déterminée afin de prendre en compte ces dimensions, tout en garantissant un rendu des résultats dans les meilleurs délais pour une mise sous traitement la plus précoce possible.

6.3.4. Conclusions sur les aspects éthiques

En prenant en compte les données de la revue de littérature, la HAS met en évidence les considérations éthiques suivantes.

- Le DNN doit viser en premier lieu l'intérêt du nouveau-né. Les bénéfices du dépistage sont d'abord liés à la santé. Ils doivent être substantiels et clairement établis par une réduction de la morbi-mortalité. Ils peuvent également être « indirects » (par exemple, en évitant l'errance diagnostique).
- Le DNN permet de diminuer l'errance diagnostique pour une mise sous traitement avant l'apparition de symptômes graves et/ou irréversibles.
- Le traitement du BIOT est efficace. Pour la GALT, le régime nutritionnel est efficace pour prévenir ou inverser certains symptômes néonataux mais semble peu efficace sur les impacts à long terme de la maladie.
- La performance des examens de dépistage dépend de la pathologie, des tests effectués et des seuils choisis. La détection de faux positifs peut entraîner des conséquences pour l'enfant et son entourage : surdiagnostic, surtraitement (bien que les traitements soient peu coûteux et dépourvus d'effet indésirable), altération du lien parent-enfant, anxiété, arrêt de l'allaitement pour la galactosémie.
- Le DNN permet aussi le dépistage de cas dans la fratrie. Le dépistage de la GALT peut amener à la découverte de maladies non ciblées.

Avis du GT

Les membres sont en accord avec les conclusions formulées et ont souhaité préciser les points suivants.

- Il existe actuellement des disparités territoriales pour le diagnostic de la GALT, avec des diagnostics parfois tardifs.
- Le DNN permettrait d'homogénéiser la prise en charge des nouveau-nés, indépendamment de leur lieu de naissance, et garantirait ainsi une meilleure équité d'accès aux soins.

7. Conclusion et recommandations

L'évaluation de la pertinence de l'extension au BIOT et à la GALT du programme national de DNN en France a consisté à s'assurer que le dépistage de ces maladies remplisse bien les critères définis dans le guide méthodologique de la HAS pour l'intégration de nouvelles maladies au programme national de DNN.

Cette évaluation a pris en compte les données disponibles dans la littérature scientifique, les données de la Banque nationale de données des maladies rares, ainsi que des avis d'experts.

Peu d'études évaluant l'un des six critères principaux ont été publiées entre 2019 et 2025 pour les deux maladies. Les effectifs limités, la faible qualité méthodologique de certaines études, le caractère rétrospectif de la plupart d'entre elles et la transposabilité difficile au contexte français (du fait de prévalences très variables entre les pays, de la collecte hétérogène des données et des différences dans les modalités de dépistage et de prise en charge selon les pays) incitent à interpréter les résultats avec prudence.

Pour le BIOT, les six critères principaux peuvent être résumés ainsi (Tableau 26).

Tableau 26. Synthèse de l'évaluation des six critères principaux pour le BIOT

Critère	Critère rempli (oui/non/partiellement)	Commentaires
Connaissance de la maladie	Oui	Deux types de BIOT existent selon l'activité enzymatique résiduelle (partiel ou profond). Incidence se situant entre 1/40 000 et 1/60 000 naissances.
Gravité de la maladie	Oui	Atteintes du système nerveux et respiratoire, de la peau, de l'audition et de la vision pouvant être irréversibles, complications métaboliques (acidocétose). Coma et décès possibles pour les formes profondes non traitées.
Temps d'apparition de la maladie	Oui	Âge moyen d'apparition des symptômes : 3,5 mois, bien que possible dès la première semaine de vie.
Efficacité du traitement vitaminique	Oui	Consiste en une supplémentation à vie en biotine. Efficace sur la prévention des atteintes neurologiques graves. Efficace sur la réversibilité des symptômes (convulsions, lésions cutanées, troubles métaboliques). Certains symptômes (atrophie optique, perte auditive, troubles du développement) peuvent persister malgré le traitement, surtout en cas de diagnostic tardif.
Bénéfice individuel de l'intervention précoce	Oui	Diminution de l'errance diagnostique. Développement somatique et psychomoteur comparable à celui des enfants non atteints, sans séquelles auditives ni ophtalmologiques. Réduction de la morbidité à long terme du BIOT et bénéfice documenté sur la qualité de vie dans les pays avec DNN.
Fiabilité de l'examen	Oui	Données limitées et exploratoires. Toutefois, l'analyse antérieure menée par l'INESSS rapporte une sensibilité de 100 % et une spécificité > 99,9 %. L'examen de référence est la fluorimétrie, technique éprouvée et facilement réalisable en France, les technologies étant déjà disponibles dans la majorité des laboratoires d'analyses.

Comme pour chaque nouvelle maladie intégrée au programme de DNN, il reviendra à la commission de biologie de définir l'algorithme de dépistage permettant une performance optimale du DNN.

Pour la galactosémie, les six critères principaux peuvent être synthétisés de la manière suivante (Tableau 27).

Tableau 27. Synthèse de l'évaluation des six critères principaux pour la galactosémie

Critère	Critère rempli (oui/non/partiellement)	Commentaire
Connaissance de la maladie	Oui	Incidence se situant entre 1/40 000 et 1/60 000 naissances. Forme classique GALT la plus fréquente, bien documentée. De nombreux variants, avec une corrélation génotype/phénotype, sont également connus. Formes GALK, GALE et GALM moins bien connues du fait de leur rareté.
Gravité de la maladie	Oui	En période néonatale : atteintes hépatiques et rénales, cataracte, septicémie, voire décès pour la forme GALT (dont variants cliniques) ou la forme généralisée de la GALE. Cataractes principalement pour les formes GALK et GALM, pouvant mener à la cécité.
Temps d'apparition de la maladie	Partiellement	L'âge médian d'apparition des symptômes est d'environ 10 jours (écart interquartile : 5-20). Certains nouveau-nés seront déjà symptomatiques au moment du rendu des résultats du DNN à 7 jours.
Efficacité du traitement diététique	Oui (sur la base de données limitées et de faible qualité)	Consiste en un régime sans galactose ; peu coûteux en période néonatale, facile à mettre en œuvre en période néonatale, et dépourvu de risque clinique, y compris s'il est mis en place dans l'attente de la confirmation diagnostique. Efficace sur la prévention des symptômes néonataux (ictère, cataracte, sepsis). Efficace sur la réversibilité des symptômes néonataux (atteintes hépatiques et oculaires) dans la majorité des cas si traitement précoce.
Bénéfice individuel de l'intervention précoce	Oui	Bénéfice clinique lié à l'efficacité du traitement sur la prévention des symptômes néonataux (si DNN rendu avant la présentation clinique) et sur leur réversibilité (ou diminution de leur gravité) si le traitement est précoce. Diminution de l'errance diagnostique (actuellement d'environ 1 mois en France).
Fiabilité de l'examen	Partiellement (algorithme de dépistage à développer pour la France)	Données limitées et exploratoires montrant des pratiques différentes entre les pays (types et nombre d'examen, seuils...). Toutefois, elles rapportent toutes des performances améliorées par la combinaison de la mesure du TGAL et de l'activité enzymatique de la GALT. L'examen de référence est la fluorimétrie, technique éprouvée et facilement réalisable en France, les technologies étant déjà disponibles dans la majorité des laboratoires d'analyses.

Comme pour chaque nouvelle maladie intégrée au programme de DNN, il reviendra à la commission de biologie de définir l'algorithme de dépistage permettant une performance optimale du DNN.

Bien que la détection de cas faux positifs revête des enjeux éthiques (impact psychologique, altération du lien parent-enfant...), leur mise sous traitement dans l'attente du diagnostic est peu coûteuse et dépourvue d'effet indésirable clinique pour l'enfant.

En conclusion

Sur la base de la revue de la littérature sur les six critères majeurs pour l'inclusion d'une nouvelle maladie au programme de DNN, les critères pour inclure le déficit en biotinidase sont remplis.

Concernant la GALT, les critères sont remplis à l'exception de ceux relatifs à la fiabilité de l'examen de dépistage et du temps d'apparition des symptômes, partiellement atteints.

Toutefois, considérant :

- l'efficacité démontrée du traitement sur la réversibilité des premiers symptômes cliniques dès lors qu'il est instauré précocement ;
- l'augmentation établie de ses performances en combinant deux mesures ;
- la capacité de la commission de biologie du Centre national de coordination du dépistage néonatal (CNCNDN) de développer des algorithmes de dépistage garantissant des performances optimales du DNN ;
- la nécessité d'une prise en charge rapide des nouveau-nés, indépendamment de leur lieu de naissance, et de garantir une meilleure équité d'accès aux soins ;

la HAS estime que la GALT peut être proposée pour intégrer le programme de DNN.

Recommandation

Au terme de son évaluation, la HAS recommande d'élargir le programme de DNN au déficit en biotinidase et à la galactosémie en population générale en France.

Mise en œuvre

Algorithme de dépistage et de diagnostic

La HAS recommande :

- l'utilisation de techniques fluorimétriques pour le dépistage des deux maladies ;
- le dépistage biologique de la galactosémie congénitale repose sur la combinaison du dosage de l'activité enzymatique de la GALT et du dosage du galactose total, réalisés de manière séquentielle, selon l'organisation retenue par la commission de biologie ;
- que soit utilisé un algorithme validé, pour le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de BIOT et de GALT.

La HAS rappelle les recommandations qui s'appliquent pour toute maladie dépistée dans le cadre du DNN.

Organisation

La HAS recommande que :

- l'ensemble des surfaces de dépôt des échantillons de sang du carton buvard soient remplies pour permettre le dépistage de toutes les maladies incluses au programme ;
- les maternités transmettent les cartons/buvards de prélèvement sanguin aux centres régionaux de dépistage néonatal (CRDN) dans les 24 h (y compris les week-ends et les jours fériés), ceci afin de réduire le délai de rendu des résultats ;
- l'organisation soit adaptée pour respecter strictement l'ensemble des délais, en particulier les délais d'instauration du traitement, condition indispensable au succès du dépistage.

Formations et informations

La HAS recommande que :

- la proposition d'élargissement du DNN soit accompagnée d'une formation de l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans le DNN. Cette formation devra porter tant sur les aspects techniques que sur les aspects relationnels, en particulier sur la délivrance de l'information aux familles ;
- une première information sur le DNN soit donnée aux parents pendant la grossesse, au cours des consultations prénatales du troisième trimestre ;
- soit développé du matériel d'information adapté aux différents publics, y compris les parents et les futurs parents, les professionnels de santé impliqués dans le DNN et la prise en charge des malades dépistés, les familles ainsi que le public en général.

Moyens techniques et ressources

La HAS recommande :

- la mise à disposition de moyens humains, matériels et financiers suffisants dédiés à la mise en œuvre de ce dépistage, au suivi, à la remontée des données et à son évaluation (jalonnée et finale) ;
- de veiller à ce que ce programme national soit applicable, que les parcours soient harmonisés et fluidifiés, et ce dans tout le territoire afin d'éviter des inégalités territoriales ;
- de porter une attention particulière aux contraintes d'organisation spécifiques aux départements, régions et collectivités d'outre-mer (DROM-COM).

S'agissant de l'ajout de deux pathologies à un panel de maladies métaboliques déjà dépistées, il n'est pas attendu d'impact substantiel sur les aspects techniques du circuit de dépistage (prélèvement, équipements, formation des personnels...), et le coût incrémental reste limité, contribuant ainsi à améliorer l'efficacité du dépistage, comme l'ont montré les évaluations économiques menées à l'étranger.

Suivi et évaluation

La HAS rappelle l'importance des indicateurs signalés dans l'annexe I de l'arrêté du 28 février 2018, dont le respect permettra d'évaluer le délai d'obtention du prélèvement, le délai de son acheminement, sa qualité, le délai de réalisation des examens biologiques de dépistage, le délai de rendu du résultat, les résultats du DNN, la prévalence des nouvelles maladies dépistées ici recommandées, la performance de l'examen (faux positifs, VPP, faux négatifs) ...

Ces recommandations pourront être actualisées en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques, des mesures de performance du DNN en France et du bénéfice individuel démontré pour l'enfant dépisté, notamment pour les formes moins sévères ou moins fréquentes de ces deux maladies.

Table des annexes

Annexe 1.	Stratégie de recherche	
documentaire		95
Annexe 2.	Inclusion du BIOT et de la GALT à un programme de	
DNN		128
Annexe 3.	Données récoltées auprès du réseau	
INAHTA		129

Table des figures

Figure 1. Cartographie des pays en Europe ayant un programme national de DNN (BIOT et/ou GALT).....	13
Figure 2. Logigramme d'analyse des maladies candidates au programme de DNN.....	19
Figure 3. Diagramme de sélection sur la gravité du BIOT selon la revue systématique	22
Figure 4. Diagramme de sélection des études sur l'incidence du BIOT à l'international.....	24
Figure 5. Diagramme de sélection des études sur la performance du dépistage du BIOT selon la revue systématique.....	29
Figure 6. Diagramme de sélection des études sur l'âge d'apparition des premiers symptômes dans le BIOT	33
Figure 7. Diagramme de sélection des études publiées entre 2019 et 2025 rapportant des délais de rendu des cas de BIOT avec la mise en place d'un DNN	35
Figure 8. Diagramme de sélection des études rapportant l'efficacité des traitements dans le BIOT	39
Figure 9. Diagramme de sélection des études sur la qualité de vie des patients avec BIOT	43
Figure 10. Diagramme de sélection des études sur l'incidence de la galactosémie à l'international	47
Figure 11. Diagramme de sélection des études publiées entre 2019 et 2025 sur la performance du DNN de la galactosémie à l'international.....	53
Figure 12. Diagramme de sélection des études sur l'âge d'apparition des premiers symptômes dans la galactosémie	61
Figure 13. Diagramme de sélection des études rapportant des délais de rendu des cas de GALT avec la mise en place d'un DNN	63
Figure 14. Diagramme de sélection des études sur l'efficacité de la prise en charge actuelle dans la galactosémie.....	67
Figure 15. Diagramme de sélection des études sur la qualité de vie des patients avec galactosémie	72

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse de l'évaluation des six critères principaux pour le BIOT	6
Tableau 2. Synthèse de l'évaluation des six critères principaux pour la galactosémie	7
Tableau 3. Maladies incluses au programme du DNN, France entière (6)	11
Tableau 4. PICOT pour l'évaluation du bénéfice clinique et du bénéfice individuel du dépistage néonatal.....	20
Tableau 5. PICOT pour l'évaluation de la performance.....	20
Tableau 6. Incidence du BIOT en Union européenne	24
Tableau 7. Incidence du BIOT hors Europe	26
Tableau 8. Étude rapportant des données de performance de l'examen de dépistage néonatal du BIOT	30
Tableau 9. Données de performance du DNN du BIOT issues du réseau INAHTA.....	31
Tableau 10. Âge d'apparition des symptômes et délais de diagnostic pour le déficit en biotinidase	33
Tableau 11. Délai médian de prise en charge des patients inclus dans la BNDMR entre 2019 et 2024	34
Tableau 12. Âge au prélèvement et délai de rendu de l'information dans le cadre du DNN du BIOT	35
Tableau 13. Prise en charge pharmacologique selon le PNDS (par le CRMR Marseille/Lille)	38
Tableau 14. Incidence de la galactosémie classique à l'étranger	48
Tableau 15. Formes suspectées de galactosémie en fonction de la mesure du galactose total et de l'activité enzymatique de la GALT	51
Tableau 16. Valeurs seuils de TGAL obtenues à partir des coordonnées de la courbe ROC, sensibilité, spécificité, valeur prédictive négative, valeur prédictive positive et précision correspondante (source : Naseri <i>et al.</i> 2024)	55
Tableau 17. Études publiées entre 2019 et 2025 rapportant des données de performance de l'examen de dépistage néonatal de la GALT.....	56
Tableau 18. Résultats de performance du DNN sur examens fluorimétriques issus d'études antérieures à 2019 trouvées dans des évaluations internationales	57
Tableau 19. Données de performance du DNN de la galactosémie issues du réseau INAHTA	59
Tableau 20. Âge d'apparition des symptômes et délais de diagnostic pour la galactosémie	62
Tableau 21. Délai médian de prise en charge des patients inclus dans la BNDMR entre 2019 et 2024	62
Tableau 22. Âge au diagnostic de galactosémie classique en Irlande sur les enfants nés entre 1972 et 2022 (source : Pereira <i>et al.</i> 2025).....	64
Tableau 23. Critères d'inclusion pour la recherche documentaire	75
Tableau 24. Caractéristiques des études médico-économiques sur le BIOT incluses	77
Tableau 25. Caractéristiques des études médico-économiques sur la galactosémie incluses (pays à faible incidence).....	79

Tableau 26. Synthèse de l'évaluation des six critères principaux pour le BIOT	88
Tableau 27. Synthèse de l'évaluation des six critères principaux pour la galactosémie	89
Tableau 28. Stratégie de recherche déficit en biotinidase. Bases Embase, Emcare et Medline (Proquest).....	95
Tableau 29. Stratégie de recherche galactosémie. Bases Embase, Emcare et Medline (Proquest)	108
Tableau 30. Réponses du réseau INAHTA	130

Annexe 1. Stratégie de recherche documentaire

Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Les tableaux ci-dessous présentent la stratégie de recherche dans les bases de données Embase, Emcare et Medline. Dans ces tableaux, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types d'études.

Tableau 28. Stratégie de recherche déficit en biotinidase. Bases Embase, Emcare et Medline (Proquest)

Type d'étude/Sujet		Période de recherche	Nombre de références trouvées
	Termes utilisés		
PUBLICATIONS EN FRANÇAIS		Janv. 19 – Avril 25	0
Étape 1	TI,AB,IF(biotinidase PRE/1 deficiency) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Biotinidase Deficiency") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("biotinidase deficiency")		
AND			
Étape 2	LA(french)		
PUBLICATIONS FRANÇAISES OU AU MOINS UN AUTEUR FRANÇAIS		Janv. 19 – Avril 25	1
Étape 1			
AND			
Étape 3	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC, pub(France OR francais[*2] OR french) OR MESH.EXACT.EXPLODE("France") OR EMB.EXACT.EXPLODE("France") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Frenchman")		
DÉPISTAGE NÉONATAL – TYPES D'ÉTUDES		Janv. 19 – Avril 25	
Performances des tests			9
Étape 4	((TI,AB(biotinidase PRE/1 deficiency) AND (TI,AB(screen[*3] AND (newborn[*1] OR (new PRE/0 born[*1]) OR (newly PRE/0 born[*1]) OR neonat[*2] OR (neo PRE/0 nat[*2]) OR infant[*1])) OR TI,AB((Guthrie PRE/0 test) OR (Guthrie PRE/0 paper) OR (Guthrie PRE/0 cardboard) OR (Guthrie PRE/0 card) OR (Guthrie PRE/0 blotter) OR (blotting PRE/0 paper) OR (dried PRE/0 blood PRE/0 spot[*1])))) OR (IF(biotinidase PRE/1 deficiency) AND IF((newborn[*1] PRE/0 screening) OR (new PRE/0 born[*1] PRE/0 screening) OR (newly PRE/0 born PRE/0 screening) OR (neonat[*2] PRE/0 screening) OR (neo PRE/0 nat[*2] PRE/0 screening) OR (infant[*1] PRE/0 screening) OR (Guthrie PRE/0 test) OR (Guthrie PRE/0 paper) OR (Guthrie PRE/0 cardboard) OR (Guthrie PRE/0 card) OR (Guthrie PRE/0 blotter) OR (blotting PRE/0 paper) OR (dried PRE/0 blood PRE/0 spot[*1])))) OR (MESH.EXACT.EXPLODE("Biotinidase Deficiency") AND (MESH.EXACT("Neonatal Screening") OR MESH.EXACT("Dried Blood Spot Testing") OR (MESH.EXACT.EXPLODE("Infant, Newborn"))		

	AND (MESH.EXACT("Paper") OR MESH.EXACT("Blood Specimen Collection")) OR (MJEMB.EXACT(EXPLODE("biotinidase deficiency")) AND (EMB.EXACT("newborn screening") OR EMB.EXACT("dried blood spot testing") OR (EMB.EXACT("newborn") AND (EMB.EXACT("paper") OR EMB.EXACT("blood sampling")))))		
AND			
Étape 5	TI,IF(ability OR accuracy OR accurate OR reliability OR reliable OR reproducibility OR reproducible OR sensibility OR sensible OR sensitive OR sensitivity OR specific OR specificity OR useful OR usefulness) OR TI,AB,IF(diagnosis NEAR/2 performance OR diagnosis NEAR/2 accuracy OR test NEAR/2 accuracy OR test NEAR/2 performance OR false PRE/0 negative OR false PRE/0 positive OR predictive PRE/0 value) OR DTYPE(Evaluation Study) OR MESH.EXACT("False Negative Reactions") OR MESH.EXACT("False Positive Reactions") OR MESH.EXACT("Observer Variation") OR MESH.EXACT("Predictive Value of Tests") OR MESH.EXACT(EXPLODE("Reproducibility of Results")) OR MESH.EXACT(EXPLODE("Sensitivity and Specificity")) OR MESH.EXACT("Diagnostic Errors") OR MJEMB.EXACT("false negative result") OR MJEMB.EXACT("false positive result") OR MJEMB.EXACT("observer variation") OR MJEMB.EXACT("predictive value") OR MJEMB.EXACT("reproducibility") OR MJEMB.EXACT("sensitivity and specificity") OR MJEMB.EXACT("diagnostic error") OR MJEMB.EXACT("diagnostic accuracy") OR MESH.EXACT(EXPLODE("Reference Standards")) OR MJEMB.EXACT("standard")		
Recommandations/Conférences de consensus			2
Étape 4			
AND			
Étape 6	TI,IF(recommendation[*1]) OR TI,IF(recommandation[*1]) OR TI,IF(guideline[*1]) OR TI,IF(best PRE/0 practice[*1]) OR TI,IF(statement[*1]) OR TI,IF(consensus) OR TI,IF(position PRE/0 paper) OR MESH.EXACT(health planning guidelines) OR MJEMB.EXACT(consensus development) OR MJEMB.EXACT(Practice Guideline) OR DTYPE(practice guideline) OR DTYPE(guideline) OR DTYPE(consensus development conference) OR DTYPE(consensus development conference, NIH)		
Méta-analyses/Revue systématique			1
Étape 4			
AND			
Étape 7	TI,IF(metaanalysis[*2]) OR TI,IF(meta PRE/0 analysis[*2]) OR TI,IF(systematic[*4] PRE/1 review[*3]) OR TI,IF(systematic[*4] PRE/1 overview[*3]) OR TI,IF(systematic[*4] PRE/1 search[*3]) OR TI,IF(systematic[*4] PRE/1 research[*3]) OR TI,IF(pooled PRE/0 analysis) OR MESH.EXACT("Network Meta-Analysis") OR DTYPE(meta-analysis) OR DTYPE(systematic review) OR PUB(cochrane database syst rev OR "Cochrane database" OR "Cochrane review" OR "Cochrane Library") OR EMB.EXACT(meta-analysis) OR EMB.EXACT(systematic review) OR EMB.EXACT("network meta-analysis")		
Essais contrôlés randomisés			2
Étape 4			

AND			
Étape 8	TI,IF(random*) OR TI,IF(single PRE/0 blind) OR TI,IF(double PRE/0 blind) OR TI,IF(cross PRE/0 over PRE/0 stud*) OR MESH.EXACT(random allocation) OR MESH.EXACT(double-blind method) OR MESH.EXACT(single-blind method) OR MESH.EXACT(cross-over studies) OR DTYPE(randomized controlled trial) OR EMB.EXACT(randomization) OR EMB.EXACT(randomized controlled trial) OR EMB.EXACT(double blind procedure) OR EMB.EXACT(single blind procedure) OR EMB.EXACT(crossover procedure) OR DTYPE(Equivalence Trial) OR DTYPE(Pragmatic Clinical Trial)		
Autres essais cliniques			2
Étape 4			
AND			
Étape 9	TI,IF(clinical PRE/0 trial*) OR TI,IF(comparative PRE/0 stud*) OR TI,IF(multicenter PRE/0 stud*) OR TI,IF(multicentre PRE/0 stud*) OR TI,IF(versus) OR TI,IF(comparative PRE/0 effectiv[*1]ness) OR DTYPE(Controlled Clinical Trial) OR DTYPE(multicenter study) OR DTYPE(comparative study) OR EMB.EXACT(Clinical Trial) OR EMB.EXACT(comparative study) OR MESH.EXACT("Comparative Effectiveness Research") OR EMB.EXACT("comparative effectiveness")		
Études observationnelles			33
Étape 4			
AND			
Étape 10	TI,IF(cohort*) OR TI,IF(longitudinal PRE/0 stud*) OR TI,IF(follow PRE/0 up PRE/0 stud*) OR TI,IF(followup PRE/0 stud*) OR TI,IF(observational PRE/0 stud*) OR TI,IF(prospective PRE/0 stud*) OR TI,IF(retrospective PRE/0 stud*) OR MESH.EXACT(cohort studies) OR MESH.EXACT(longitudinal studies) OR MESH.EXACT(Follow-Up Studies) OR MESH.EXACT(prospective studies) OR MESH.EXACT(Cross-Sectional Studies) OR MESH.EXACT(retrospective studies) OR DTYPE(Observational Study) OR EMB.EXACT(cohort analysis) OR EMB.EXACT(longitudinal study) OR EMB.EXACT(follow up) OR EMB.EXACT(prospective study) OR EMB.EXACT(retrospective study) OR EMB.EXACT("observational study")		
Revue de la littérature			5
Étape 4			
AND			
Étape 11	TI,IF(review) OR DTYPE(review) OR EMB.EXACT(review) OR EMB.EXACT("rapid review") OR EMB.EXACT("scoping review") OR EMB.EXACT("umbrella review")		
Autres publications			14
Étape 4			
NOT			
Étape 12	Étape 5 OR Étape 6 OR Étape 7 OR Étape 8 OR Étape 9 OR Étape 10 OR Étape 11		
DÉPISTAGE NÉONATAL – AUTRES PAYS		Janv. 19 – Avril 25	

Allemagne			3
Étape 4			
AND			
Étape 13	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC, pub(german[*1] OR deutsch[*4]) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Germany") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Germany") OR EMB.EXACT.EXPLODE("German (citizen)")		
Autriche			1
Étape 4			
AND			
Étape 14	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC, pub(austria[*2] OR osterreich[*4]) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Austria") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Austria") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Austrian")		
Belgique			1
Étape 4			
AND			
Étape 15	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC, pub(belgi[*3] OR belge[*1]) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Belgium") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Belgium") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Belgian")		
Danemark			0
Étape 4			
AND			
Étape 16	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC, pub(Denmark OR Danish OR Danmark OR Dansk) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Denmark") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Denmark") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Danish citizen")		
Espagne			2
Étape 4			
AND			
Étape 17	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC, pub(Spain OR Spanish OR Espan[*4]) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Spain") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Spain") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Spaniard")		
Finlande			1
Étape 4			
AND			
Étape 18	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC, pub(Finland OR Finnish OR Suomi OR Suomalainen) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Finland") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Finland") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Finn (citizen)")		
Grèce			0

Étape 4			
AND			
Étape 19	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub(Greece OR greek[*1]) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Greece") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Greece") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Greek (citizen)")		
Hongrie			0
Étape 4			
AND			
Étape 20	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub(hungar[*4] OR Magyarország OR magyar[*1]) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Hungary") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Hungary") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Hungarian (citizen)")		
Italie			6
Étape 4			
AND			
Étape 21	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub(Italy OR Itali[*3]) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Italy") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Italy") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Italian (citizen)")		
Norvège			0
Étape 4			
AND			
Étape 22	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub(Norway OR Norwegian[*1] OR Norge OR Norsk[*1]) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Norway") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Norway") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Norwegian (citizen)")		
Pays-Bas			1
Étape 4			
AND			
Étape 23	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub(Netherlands OR Dutch OR Nederland[*3]) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Netherlands") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Netherlands") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Dutchman")		
Pologne			2
Étape 4			
AND			
Étape 24	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub(Poland OR polish OR Polska OR polski) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Poland") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Poland") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Polish citizen")		
Portugal			0
Étape 4			

AND			
Étape 25	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub(Portugal OR Portugu[*4]) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Portugal") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Portugal") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Portuguese (citizen)")		
Royaume-Uni			2
Étape 4			
AND			
Étape 26	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub((Great PRE/0 Britain) OR british OR (United PRE/0 Kingdom) OR England OR english OR Wales OR welsh OR Scotland OR scottish) OR MESH.EXACT.EXPLODE("United Kingdom") OR EMB.EXACT.EXPLODE("United Kingdom") OR EMB.EXACT.EXPLODE("British citizen") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Welshman") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Scotsman")		
Suède			0
Étape 4			
AND			
Étape 27	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub(Sweden OR Swedish OR Sverige OR svenskar[*1]) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Sweden") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Sweden") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Swedish citizen")		
Suisse			5
Étape 4			
AND			
Étape 28	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub(Switzerland OR Swiss OR Svizzer[*1] OR Schweiz[*6]) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Switzerland") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Switzerland") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Swiss")		
Tchéquie			1
Étape 4			
AND			
Étape 29	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub(Czech[*1] OR cesko OR ceska OR cesky OR cestina) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Czech Republic") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Czech (people)") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Czech Republic") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Czech (citizen)")		
Australie			1
Étape 4			
AND			
Étape 30	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub(Australia[*2]) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Australia") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Australia") OR EMB.EXACT("Australian")		
Canada			4

Étape 4			
AND			
Étape 31	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub(Canada OR canadia[*2] OR canadien[*3]) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Canada") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Canada") OR EMB.EXACT("Canadian")		
États-Unis			12
Étape 4			
AND			
Étape 32	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub((United PRE/0 States) OR USA OR american[*1]) OR MESH.EXACT.EXPLODE("United States") OR EMB.EXACT.EXPLODE("United States") OR EMB.EXACT("American")		
Japon			0
Étape 4			
AND			
Étape 33	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub(Japan[*3]) OR MESH.EXACT("Japan") OR EMB.EXACT("Japan") OR EMB.EXACT("Japanese (citizen)") OR EMB.EXACT("Japanese (people)")		
Nouvelle-Zélande			0
Étape 4			
AND			
Étape 34	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub(New PRE/0 Zealand[*3]) OR MESH.EXACT("New Zealand") OR EMB.EXACT("New Zealand") OR EMB.EXACT("New Zealander")		
RETARD DIAGNOSTIQUE		Janv. 19 – Avril 25	12
Étape 35	(TI,AB,IF((biotinidase PRE/1 deficiency) AND ((delay[*2] PRE/1 diagnos[*4]) OR (diagnos[*4] PRE/1 delay[*2]) OR (late[*2] PRE/1 diagnos[*4]) OR (diagnos[*4] PRE/1 late[*2]) OR (delay[*2] PRE/1 recogni[*5]) OR (recogni[*5] PRE/1 delay[*2]) OR (late[*2] PRE/1 recogni[*5]) OR (recogni[*5] PRE/1 late[*2]) OR (delay[*2] PRE/1 assess[*5]) OR (assess[*5] PRE/1 delay[*2]) OR (late[*2] PRE/1 assess[*5]) OR (assess[*5] PRE/1 late[*2]) OR (delay[*2] PRE/1 detect[*4]) OR (detect[*4] PRE/1 delay[*2]) OR (late[*2] PRE/1 detect[*4]) OR (detect[*4] PRE/1 late[*2]) OR (diagnostic PRE/1 time PRE/1 window[*1]) OR (diagnostic PRE/1 odyssey[*1]) OR (diagnostic PRE/1 journey[*1])))) OR (MESH.EXACT.EXPLODE("Biotinidase Deficiency") AND MESH.EXACT("Delayed Diagnosis")) OR (MJEMB.EXACT.EXPLODE("biotinidase deficiency") AND EMB.EXACT("delayed diagnosis")))		
ÂGE D'APPARITION DES SYMPTÔMES		Janv. 19 – Avril 25	6
Étape 36	((TI,AB(biotinidase PRE/1 deficiency) AND TI,AB((age PRE/2 diagnosis) OR (age PRE/1 first PRE/1 symptom[*1]) OR (symptom[*1] PRE/1 onset) OR (age[*1] PRE/1 onset))) OR (IF(biotinidase PRE/1 deficiency) AND IF((age PRE/2 diagnosis) OR (age PRE/1 first PRE/1 symptom[*1]) OR (symptom[*1] PRE/1 onset) OR (age[*1] PRE/1 onset))) OR		

	(MESH.EXACT.EXPLODE("Biotinidase Deficiency") AND MESH.EXACT("Age of Onset")) OR (MJEMB.EXACT.EXPLODE("biotinidase deficiency") AND MJEMB.EXACT("onset age"))		
GRAVITÉ DE LA MALADIE		Janv. 19 – Avril 25	16
Étape 37	((TI,AB(biotinidase PRE/1 deficiency) AND TI(severity OR seriousness OR acuity OR (natural PRE/0 history) OR prognosis OR survival OR lifespan OR (life PRE/0 expectancy) OR longevity OR mortality OR complication[*1])) OR (IF(biotinidase PRE/1 deficiency) AND IF(severity OR seriousness OR acuity OR (natural PRE/0 history) OR prognosis OR survival OR lifespan OR (life PRE/0 expectancy) OR longevity OR mortality OR complication[*1])) OR (MESH.EXACT.EXPLODE("Biotinidase Deficiency") AND (MJMESH.EXACT("Longevity") OR MJMESH.EXACT("Prognosis") OR MJMESH.EXACT("Survival Rate") OR MJMESH.EXACT("Time Factors") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Disease Progression") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Life Expectancy") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Mortality") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Patient Acuity") OR MJMESH.EXACT("Pathologic Processes") OR MJMESH.EXACT("Survival Analysis") OR MJMESH.EXACT("Survival")))) OR (MJEMB.EXACT.EXPLODE("biotinidase deficiency") AND (MJEMB.EXACT("longevity") OR MJEMB.EXACT("patient acuity") OR MJEMB.EXACT("prognosis") OR MJEMB.EXACT("survival prediction") OR MJEMB.EXACT("survival rate") OR MJEMB.EXACT("time factor") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("life expectancy") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("mortality") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("survival time") OR MJEMB.EXACT("complication") OR MJEMB.EXACT("long term survival") OR MJEMB.EXACT("overall survival") OR MJEMB.EXACT("short term survival") OR MJEMB.EXACT("survival") OR MJEMB.EXACT("disease exacerbation")))) OR MESH.EXACT("Biotinidase Deficiency -- complications") OR MESH.EXACT("Biotinidase Deficiency -- mortality") OR EMB.EXACT("biotinidase deficiency -- complication"))		
QUALITÉ DE VIE		Janv. 19 – Avril 25	4
Étape 38	(TI,AB,IF(biotinidase PRE/1 deficiency) AND TI,AB,IF((quality PRE/0 of PRE/0 life) OR QOL OR HQOL OR (H PRE/0 QOL) OR HRQOL OR (HR PRE/0 QOL)) OR IF((well PRE/0 being) OR wellbeing OR happiness OR welfare OR felicity OR satisfaction) OR IF((quality PRE/0 adjusted PRE/0 life) OR QALY OR QALYs OR QUALY OR QUALYs OR QALD OR QALDs OR QALes OR (quality PRE/1 time PRE/1 survival) OR QTIME OR (disability PRE/0 adjusted PRE/0 life) OR DALY OR DALYs OR (Happiness PRE/0 adjusted PRE/0 life) OR HALY OR HALYs OR (disability PRE/0 free PRE/0 life PRE/0 expectanc[*3]) OR (health[*1] PRE/0 life PRE/0 expectanc[*3]) OR (healthy PRE/0 year[*1] PRE/0 equivalent[*1]) OR (quality PRE/0 of PRE/0 wellbeing) OR (quality PRE/0 of PRE/0 well PRE/0 being) OR QWB OR (index PRE/0 of PRE/0 wellbeing) OR (index PRE/0 of PRE/0 well PRE/0 being) OR (indice[*1] PRE/0 of PRE/0 wellbeing) OR (indice[*1] PRE/0 of PRE/0 well PRE/0 being) OR (Perceived PRE/0 Quality PRE/0 of PRE/0 Life) OR PQOL OR (daily PRE/0 (living OR life) NEAR/3 activit[*3])) OR IF(disutility) OR IF(SF6 OR (SF PRE/0 6) OR (short PRE/0 form PRE/0 6) OR (shortform PRE/0 6) OR shortform6 OR (short PRE/0 form6) OR SF6D OR (SF PRE/0 6D) OR (short PRE/0 form PRE/0 6D) OR (shortform PRE/0 6D) OR (SF PRE/0 six) OR SFsix OR		

	<p>(shortform PRE/0 six) OR (short PRE/0 form PRE/0 six)) OR IF(SF8 OR (SF PRE/0 8) OR (short PRE/0 form PRE/0 8) OR (shortform PRE/0 8) OR shortform8 OR (short PRE/0 form8) OR (SF PRE/0 eight) OR SFeight OR (shortform PRE/0 eight) OR (short PRE/0 form PRE/0 eight)) OR IF(SF12 OR (SF PRE/0 12) OR (short PRE/0 form PRE/0 12) OR (shortform PRE/0 12) OR (short PRE/0 form12) OR shortform12 OR (SF PRE/0 twelve) OR Sftwelve OR (shortform PRE/0 twelve) OR (short PRE/0 form PRE/0 twelve)) OR IF(SF16 OR (SF PRE/0 16) OR (short PRE/0 form PRE/0 16) OR (shortform PRE/0 16) OR (short PRE/0 form16) OR shortform16 OR (SF PRE/0 sixteen) OR SFsixteen OR (shortform PRE/0 sixteen) OR (short PRE/0 form PRE/0 sixteen)) OR IF(SF20 OR (SF PRE/0 20) OR (short PRE/0 form PRE/0 20) OR (shortform PRE/0 20) OR (short PRE/0 form20) OR shortform20 OR (SF PRE/0 twenty) OR Sftwenty OR (shortform PRE/0 twenty) OR (short PRE/0 form PRE/0 twenty)) OR IF(SF36 OR (SF PRE/0 36) OR (short PRE/0 form PRE/0 36) OR (shortform PRE/0 36) OR (short PRE/0 form36) OR shortform36 OR (SF PRE/0 thirtysix) OR SFthirtysix OR (SFthirty six) OR (SF PRE/0 thirty PRE/0 six) OR (shortform PRE/0 thirtysix) OR (shortform PRE/0 thirty PRE/0 six) OR (short PRE/0 form PRE/0 thirtysix) OR (short PRE/0 form PRE/0 thirty PRE/0 six)) OR IF(EUROQOL OR (EURO PRE/0 QOL) OR EUROQUAL OR (EURO PRE/0 QUAL) OR EQ5D OR (EQ PRE/0 5D) OR (Nottingham PRE/0 Health PRE/0 Profile) OR (Sickness PRE/0 Impact PRE/0 Profile) OR (Duke PRE/0 Health PRE/0 Profile) OR (Functional PRE/0 Status PRE/0 Questionnaire) OR (Dartmouth PRE/0 Coop PRE/0 Functional PRE/0 Health PRE/0 Assessment))) OR</p> <p>(MESH.EXACT.EXPLODE("Biotinidase Deficiency") AND (MESH.EXACT.EXPLODE("Quality of Life") OR MESH.EXACT("Psychological Well-Being") OR MESH.EXACT("Happiness") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Personal Satisfaction") OR MESH.EXACT("Quality-Adjusted Life Years") OR MESH.EXACT("Disability-Adjusted Life Years") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Disability Evaluation") OR MESH.EXACT("Healthy Life Expectancy") OR MESH.EXACT("Activities of Daily Living") OR MESH.EXACT("Sickness Impact Profile")))) OR (MJEMB.EXACT.EXPLODE("biotinidase deficiency") AND (MJEMB.EXACT.EXPLODE("quality of life") OR EMB.EXACT("psychological well-being") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("wellbeing") OR MJEMB.EXACT("happiness") OR MJEMB.EXACT("satisfaction") OR MJEMB.EXACT("life satisfaction") OR MJEMB.EXACT("quality adjusted life year") OR MJEMB.EXACT("disability-adjusted life year") OR MJEMB.EXACT("disability assessment") OR MJEMB.EXACT("healthy life expectancy") OR MJEMB.EXACT("daily life activity") OR MJEMB.EXACT("Short Form 8") OR MJEMB.EXACT("Short Form 12") OR MJEMB.EXACT("Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire-short form") OR MJEMB.EXACT("Short Form 20") OR MJEMB.EXACT("Short Form 36") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("European Quality of Life 5 Dimensions questionnaire") OR MJEMB.EXACT("Nottingham Health Profile") OR MJEMB.EXACT("Sickness Impact Profile"))))</p>		
TRAITEMENT		Janv. 19 – Avril 25	
Recommandations/Conférences de consensus			1
Étape 39	(TI,AB(biotinidase PRE/1 deficiency) AND (TI(biotin NEAR/1 administration) OR TI(biotin NEAR/1 dose[*1]) OR TI(biotin PRE/0 responsive) OR TI(treat OR treats OR treating OR treatment OR treatments OR treatable		

	OR treated OR therapy OR therapies OR pharmacotherapy OR pharmacotherapies OR therapeutic OR therapeutics OR therapeutical OR manage OR manages OR managing OR management OR medicate OR medicates OR medication OR medications OR care OR caring OR prescribe OR prescribes OR prescribing OR prescription OR prescriptions OR countermeasure OR countermeasures OR cure OR curable) OR TI(supplementation))) OR (IF(biotinidase PRE/1 deficiency) AND IF((biotin NEAR/1 administration) OR (biotin NEAR/1 dose[*1]) OR (biotin PRE/0 responsive) OR treatment OR treatments OR therapy OR therapies OR pharmacotherapy OR pharmacotherapies OR therapeutics OR management OR medication OR medications OR care OR caring OR prescribe OR prescribes OR prescribing OR prescription OR prescriptions OR countermeasure OR countermeasures OR cure OR supplementation)) OR (MESH.EXACT.EXPLODE("Biotinidase Deficiency") AND (MESH.EXACT.EXPLODE("Dietary Supplements") OR MESH.EXACT("Biotin -- pharmacokinetics") OR MESH.EXACT("Biotin -- pharmacology") OR MESH.EXACT("Biotin -- therapeutic use") OR MESH.EXACT("Biotin -- administration & dosage") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Therapeutics")))) OR (MJEMB.EXACT.EXPLODE("biotinidase deficiency") AND (MJEMB.EXACT("dietary supplement") OR MJEMB.EXACT("vitamin supplementation") OR MJEMB.EXACT("diet supplementation") OR MJEMB.EXACT("nutritional support") OR MJEMB.EXACT("biotin -- drug dose") OR MJEMB.EXACT("biotin -- oral drug administration") OR MJEMB.EXACT("biotin -- pharmacology") OR MJEMB.EXACT("biotin -- pharmacoeconomics") OR MJEMB.EXACT("biotin -- drug concentration") OR MJEMB.EXACT("biotin -- pharmacokinetics") OR MJEMB.EXACT("biotin -- drug therapy") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("Therapy")))) OR (MESH.EXACT("Biotinidase Deficiency -- therapy") OR MESH.EXACT("Biotinidase Deficiency -- diet therapy") OR MESH.EXACT("Biotinidase Deficiency -- surgery") OR MESH.EXACT("Biotinidase Deficiency -- rehabilitation") OR MESH.EXACT("Biotinidase Deficiency -- drug therapy") OR MESH.EXACT("Biotinidase Deficiency -- radiotherapy") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("biotinidase deficiency -- therapy") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("biotinidase deficiency -- rehabilitation") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("biotinidase deficiency -- disease management") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("biotinidase deficiency -- radiotherapy") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("biotinidase deficiency -- surgery") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("biotinidase deficiency -- drug therapy") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("biotinidase deficiency -- drug resistance"))		
AND			
Étape 6			
Méta-analyses/Revue systématique			0
Étape 39 AND Étape 7			
Essais contrôlés randomisés			1
Étape 39 AND Étape 8			
Autres essais cliniques			3
Étape 39 AND Étape 9			

Études observationnelles			21
Étape 39 AND Étape 10			
Revue			8
Étape 39 AND Étape 11			
Efficacité			4
Étape 39			
AND			
Étape 40	TI(efficient OR efficiency OR efficacy OR effectiveness OR effectiveness OR impact OR effect OR effects OR consequence OR consequences OR utility OR useful OR usefulness OR outcome OR resistance OR response OR responses OR respond OR responds OR responding OR responder OR responders OR respondent OR respondents) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Treatment Outcome") OR MESH.EXACT("Prognosis") OR MESH.EXACT("Survival Rate") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Survival Analysis") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Patient Outcome Assessment") OR MESH.EXACT("Outcome Assessment, Health Care") OR MESH.EXACT("Health Impact Assessment") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Program Evaluation") OR MJEMB.EXACT("treatment outcome") OR MJEMB.EXACT("outcome assessment") OR MJEMB.EXACT("outcomes research") OR MJEMB.EXACT("lack of drug effect") OR MJEMB.EXACT("treatment failure") OR MJEMB.EXACT("drug efficacy") OR MJEMB.EXACT("prognosis") OR MJEMB.EXACT("survival rate") OR MJEMB.EXACT("survival analysis")		
Innocuité			0
Étape 39			
AND			
Étape 41	TI(complain[*3] OR complication[*1] OR (contra PRE/1 indicat[*4]) OR contraindicat[*4] OR damage[*1] OR harm[*1] OR iatrogen[*2] OR injur[*3] OR innocuity OR precaution[*1] OR risk[*1] OR safe[*2] OR secur[*3] OR tolerability OR tolerance OR toxic[*3] OR unsafe OR unsafe[*2] OR warning[*1]) OR TI,AB((adverse PRE/0 effect[*1]) OR (adverse PRE/0 event[*1]) OR (side PRE/0 effect[*1]) OR (undesirable PRE/0 event[*1])) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Risk Assessment") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("risk assessment") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Iatrogenic Disease") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("iatrogenic disease") OR MESH.EXACT("Product Surveillance, Postmarketing") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("postmarketing surveillance") OR MESH.EXACT("Medical Device Recalls") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("product recall") OR MESH.EXACT("Prescription Drug Monitoring Programs") OR MESH.EXACT("Adverse Drug Reaction Reporting Systems") OR MESH.EXACT("Pharmacovigilance") OR MJEMB.EXACT("prescription drug monitoring program") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("pharmacovigilance") OR		

	MESH.EXACT("Biotin -- adverse effects") OR MJEMB.EXACT("biotin -- adverse drug reaction") OR MESH.EXACT("Dietary Supplements -- adverse effects") OR MJEMB.EXACT("dietary supplement -- adverse drug reaction") OR MJEMB.EXACT("vitamin supplementation -- adverse drug reaction") OR MJEMB.EXACT("diet supplementation -- adverse drug reaction") OR MJEMB.EXACT("nutritional support -- adverse drug reaction")		
Autres publications			31
Étape 39			
NOT			
Étape 42	Étape 6 OR Étape 7 OR Étape 8 OR Étape 9 OR Étape 10 OR Étape 11 OR Étape 40 OR Étape 41		
DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES		Janv. 19 – Avril 25	21
Étape 43	(TI,AB(biotinidase PRE/1 deficiency) AND TI(epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR prevalence OR incidence OR register OR registry OR registries OR survey* OR database*)) OR (IF(biotinidase PRE/1 deficiency) AND IF(epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR prevalence OR incidence OR register OR registry OR registries OR survey* OR database*)) OR (MESH.EXACT.EXPLODE("Biotinidase Deficiency") AND (MJMESH.EXACT("Prevalence") OR MJMESH.EXACT("Incidence") OR MJMESH.EXACT("Epidemiology") OR MESH.EXACT("Registries") OR MESH.EXACT("Health Surveys") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Health Care Surveys") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Population Surveillance") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Databases, Factual") OR MESH.EXACT("Data Collection")))) OR (MJEMB.EXACT.EXPLODE("biotinidase deficiency") AND (MJEMB.EXACT("prevalence") OR MJEMB.EXACT("incidence") OR MJEMB.EXACT("epidemiology") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("register") OR MJEMB.EXACT("health survey") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("health care survey") OR MJEMB.EXACT("population surveillance") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("factual database")))) OR (MJMESH.EXACT.EXPLODE("Biotinidase Deficiency -- epidemiology") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("biotinidase deficiency -- epidemiology"))		
ÉTHIQUE		Janv. 19 – Avril 25	3
Étape 44	(TI,AB,IF((biotinidase PRE/1 deficiency) AND (ethic OR ethics OR ethical OR bioethic OR bioethics OR bioethical OR moral OR morality OR deontologic OR deontological OR deontology OR philosophic OR philosophics OR philosophical OR philosophy)) OR (MESH.EXACT.EXPLODE("Biotinidase Deficiency") AND (MESH.EXACT("Philosophy") OR MESH.EXACT("Virtues") OR MESH.EXACT("Moral Development") OR MESH.EXACT("Ethics") OR MESH.EXACT("Metaphysics") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Philosophy, Nursing") OR MESH.EXACT("Conscience") OR MESH.EXACT("Morals") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Philosophy, Medical")))) OR (MJEMB.EXACT.EXPLODE("biotinidase deficiency") AND (MJEMB.EXACT("virtue ethics") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("deontology") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("medical ethics") OR		

	MJEMB.EXACT("bioethics") OR MJEMB.EXACT("institutional ethics") OR MJEMB.EXACT("moral hazard") OR MJEMB.EXACT("research ethics") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("applied ethics") OR MJEMB.EXACT("ethical theory") OR MJEMB.EXACT("ethics")) OR ((TI,AB,IF(biotinidase PRE/1 deficiency) OR (MESH.EXACT.EXPLODE("Biotinidase Deficiency")) OR (MJEMB.EXACT.EXPLODE("biotinidase deficiency")) AND pub(ethic OR ethics OR ethical OR bioethic OR bioethics OR bioethical OR moral OR morality OR deontologic OR deontological OR deontology OR philosophic OR philosophics OR philosophical OR philosophy)))		
DONNÉES ÉCONOMIQUES		Janv. 19 – Avril 25	15
Étape 45	(TI,AB,IF(biotinidase PRE/1 deficiency) AND TI,AB,IF(((cost* OR economic) PRE/2 utilit*) OR ((direct OR indirect) PRE/0 expenditure*) OR ((health OR healthcare OR health PRE/0 care) NEAR/1 cost[*1]) OR ((health OR healthcare OR health PRE/0 care) NEAR/1 expenditure*) OR ("out of pocket") OR (burden NEAR/1 disease[*1]) OR (cost* NEAR/2 (effectiv* OR assess* OR evaluat* OR analys* OR model* OR benefit* OR threshold* OR expens* OR saving* OR reduc*)) OR (cost[*1] NEAR/1 (illness OR disease)) OR (cost[*1] PRE/0 (estimat* OR variable*)) OR (economic PRE/0 burden) OR (economic* NEAR/1 model*) OR (economic* NEAR/2 (effectiv* OR assess* OR evaluat* OR analys* OR model* OR benefit* OR threshold* OR expens* OR saving* OR reduc*)) OR (health PRE/0 utilities) OR (ICER OR markov) OR (incremental PRE/2 cost[*1]) OR (markov NEAR/1 (analysis OR chain OR chains OR model[*3])) OR (QALY[*1] OR Quality PRE/0 adjusted PRE/0 life*) OR (resource[*1] NEAR/1 (allocation[*1] OR use)) OR (unit PRE/0 cost*) OR (utility PRE/0 value*) OR (value NEAR/1 money) OR (willing* PRE/2 pay) OR (budget* OR cost OR costs OR costing OR economic* OR economy OR expensive* OR expenditure* OR finance[*1] OR financial OR financing OR funding OR inexpensive OR pharmacoeconomic* OR pharmaco PRE/0 economic OR pharmaco PRE/0 economic* OR price[*1] OR pricing OR QALY OR reimbursement OR spent OR spend OR spending) OR (cost OR costs OR costing OR economic* OR modeling OR modelling))) OR (MESH.EXACT.EXPLODE("Biotinidase Deficiency") AND (MESH.EXACT("Cost of Illness") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Costs and Cost Analysis") OR MESH.EXACT("Economics") OR MESH.EXACT("Economics, Nursing") OR MESH.EXACT("Economics, Pharmaceutical") OR MESH.EXACT("Global Burden of Disease") OR MESH.EXACT("Markov Chains") OR MESH.EXACT("Quality-Adjusted Life Years") OR MESH.EXACT("Social Security") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Budgets") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Economics, Dental") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Economics, Hospital") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Economics, Medical") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Fees and Charges") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Insurance Coverage") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Insurance, Health") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Models, Economic") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Resource Allocation")))) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Biotinidase Deficiency -- economics") OR (MJEMB.EXACT.EXPLODE("biotinidase deficiency") AND (MJEMB.EXACT("budget") OR MJEMB.EXACT("cost of illness") OR MJEMB.EXACT("cost of living") OR MJEMB.EXACT("cost") OR MJEMB.EXACT("device economics") OR MJEMB.EXACT("economics") OR MJEMB.EXACT("global disease burden") OR MJEMB.EXACT("health		

	economics") OR MJEMB.EXACT("Markov chain") OR MJEMB.EXACT("quality adjusted life year") OR MJEMB.EXACT("resource allocation") OR MJEMB.EXACT("social insurance") OR MJEMB.EXACT("social security") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("economic evaluation") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("economic model") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("fee") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("health care cost") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("health insurance") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("pharmacoeconomics"))		
--	--	--	--

Tableau 29. Stratégie de recherche galactosémie. Bases Embase, Emcare et Medline (Proquest)

Type d'étude/Sujet		Période de recherche	Nombre de références trouvées
	Termes utilisés		
PUBLICATIONS EN FRANÇAIS		Janv. 19 – Avril 25	0
Étape 1	TI(galactosaemia OR galactosemia) OR MJMESH.EXACT("Galactosemias") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("galactosemia")		
AND			
Étape 2	LA(french)		
PUBLICATIONS FRANÇAISES OU AU MOINS UN AUTEUR FRANÇAIS		Janv. 19 – Avril 25	4
Étape 1			
AND			
Étape 3	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub(France OR francais[*2] OR french) OR MESH.EXACT.EXPLODE("France") OR EMB.EXACT.EXPLODE("France") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Frenchman")		
DÉPISTAGE NÉONATAL – TYPES D'ÉTUDES		Janv. 19 – Avril 25	
Performances des tests			16
Étape 4	((TI,AB(galactosaemia OR galactosemia) AND (TI,AB(screen[*3] AND (newborn[*1] OR (new PRE/0 born[*1]) OR (newly PRE/0 born[*1]) OR neonat[*2] OR (neo PRE/0 nat[*2]) OR infant[*1])) OR TI,AB((Guthrie PRE/0 test) OR (Guthrie PRE/0 paper) OR (Guthrie PRE/0 cardboard) OR (Guthrie PRE/0 card) OR (Guthrie PRE/0 blotter) OR (blotting PRE/0 paper) OR (dried PRE/0 blood PRE/0 spot[*1])))) OR (IF(galactosaemia OR galactosemia) AND IF((newborn[*1] PRE/0 screening) OR (new PRE/0 born[*1] PRE/0 screening) OR (newly PRE/0 born PRE/0 screening) OR (neonat[*2] PRE/0 screening) OR (neo PRE/0 nat[*2] PRE/0 screening) OR (infant[*1] PRE/0 screening) OR (Guthrie PRE/0 test) OR (Guthrie PRE/0 paper) OR (Guthrie PRE/0 cardboard) OR (Guthrie PRE/0 card) OR		

	(Guthrie PRE/0 blotter) OR (blotting PRE/0 paper) OR (dried PRE/0 blood PRE/0 spot[*1])) OR (MESH.EXACT("Galactosemias") AND (MESH.EXACT("Neonatal Screening") OR MESH.EXACT("Dried Blood Spot Testing") OR (MESH.EXACT.EXPLODE("Infant, Newborn") AND (MESH.EXACT("Paper") OR MESH.EXACT("Blood Specimen Collection")))) OR (MJEMB.EXACT.EXPLODE("galactosemia") AND (EMB.EXACT("newborn screening") OR EMB.EXACT("dried blood spot testing") OR (EMB.EXACT("newborn") AND (EMB.EXACT("paper") OR EMB.EXACT("blood sampling"))))))))		
AND			
Étape 5	TI,IF(ability OR accuracy OR accurate OR reliability OR reliable OR reproducibility OR reproducible OR sensibility OR sensible OR sensitive OR sensitivity OR specific OR specificity OR useful OR usefulness) OR TI,AB,IF(diagnosis NEAR/2 performance OR diagnosis NEAR/2 accuracy OR test NEAR/2 accuracy OR test NEAR/2 performance OR false PRE/0 negative OR false PRE/0 positive OR predictive PRE/0 value) OR DTYPE(Evaluation Study) OR MESH.EXACT("False Negative Reactions") OR MESH.EXACT("False Positive Reactions") OR MESH.EXACT("Observer Variation") OR MESH.EXACT("Predictive Value of Tests") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Reproducibility of Results") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Sensitivity and Specificity") OR MESH.EXACT("Diagnostic Errors") OR MJEMB.EXACT("false negative result") OR MJEMB.EXACT("false positive result") OR MJEMB.EXACT("observer variation") OR MJEMB.EXACT("predictive value") OR MJEMB.EXACT("reproducibility") OR MJEMB.EXACT("sensitivity and specificity") OR MJEMB.EXACT("diagnostic error") OR MJEMB.EXACT("diagnostic accuracy") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Reference Standards") OR MJEMB.EXACT("standard")		
Recommandations/Conférences de consensus			0
Étape 4			
AND			
Étape 6	TI,IF(recommendation[*1]) OR TI,IF(recommandation[*1]) OR TI,IF(guideline[*1]) OR TI,IF(best PRE/0 practice[*1]) OR TI,IF(statement[*1]) OR TI,IF(consensus) OR TI,IF(position PRE/0 paper) OR MESH.EXACT(health planning guidelines) OR MJEMB.EXACT(consensus development) OR MJEMB.EXACT(Practice Guideline) OR DTYPE(practice guideline) OR DTYPE(guideline) OR DTYPE(consensus development conference) OR DTYPE(consensus development conference, NIH)		
Méta-analyses/Revue systématique			2
Étape 4			
AND			
Étape 7	TI,IF(metaanalysis[*2]) OR TI,IF(meta PRE/0 analysis[*2]) OR TI,IF(systematic[*4] PRE/1 review[*3]) OR TI,IF(systematic[*4] PRE/1 overview[*3]) OR TI,IF(systematic[*4] PRE/1 search[*3]) OR TI,IF(systematic[*4] PRE/1 research[*3]) OR TI,IF(pooled PRE/0 analysis) OR MESH.EXACT("Network Meta-Analysis") OR DTYPE(meta-analysis) OR DTYPE(systematic review) OR PUB(cochrane database syst rev OR "Cochrane database" OR "Cochrane review" OR "Cochrane Library") OR EMB.EXACT(meta-analysis) OR EMB.EXACT(systematic review) OR EMB.EXACT("network meta-analysis")		

Essais contrôlés randomisés			4
Étape 4			
AND			
Étape 8	TI,IF(random*) OR TI,IF(single PRE/0 blind) OR TI,IF(double PRE/0 blind) OR TI,IF(cross PRE/0 over PRE/0 stud*) OR MESH.EXACT(random allocation) OR MESH.EXACT(double-blind method) OR MESH.EXACT(single-blind method) OR MESH.EXACT(cross-over studies) OR DTYPE(randomized controlled trial) OR EMB.EXACT(randomization) OR EMB.EXACT(randomized controlled trial) OR EMB.EXACT(double blind procedure) OR EMB.EXACT(single blind procedure) OR EMB.EXACT(crossover procedure) OR DTYPE(Equivalence Trial) OR DTYPE(Pragmatic Clinical Trial)		
Autres essais cliniques			6
Étape 4			
AND			
Étape 9	TI,IF(clinical PRE/0 trial*) OR TI,IF(comparative PRE/0 stud*) OR TI,IF(multicenter PRE/0 stud*) OR TI,IF(multicentre PRE/0 stud*) OR TI,IF(versus) OR TI,IF(comparative PRE/0 effectiv[*1]ness) OR DTYPE(Controlled Clinical Trial) OR DTYPE(multicenter study) OR DTYPE(comparative study) OR EMB.EXACT(Clinical Trial) OR EMB.EXACT(comparative study) OR MESH.EXACT("Comparative Effectiveness Research") OR EMB.EXACT("comparative effectiveness")		
Études observationnelles			41
Étape 4			
AND			
Étape 10	TI,IF(cohort*) OR TI,IF(longitudinal PRE/0 stud*) OR TI,IF(follow PRE/0 up PRE/0 stud*) OR TI,IF(followup PRE/0 stud*) OR TI,IF(observational PRE/0 stud*) OR TI,IF(prospective PRE/0 stud*) OR TI,IF(retrospective PRE/0 stud*) OR MESH.EXACT(cohort studies) OR MESH.EXACT(longitudinal studies) OR MESH.EXACT(Follow-Up Studies) OR MESH.EXACT(prospective studies) OR MESH.EXACT(Cross-Sectional Studies) OR MESH.EXACT(retrospective studies) OR DTYPE(Observational Study) OR EMB.EXACT(cohort analysis) OR EMB.EXACT(longitudinal study) OR EMB.EXACT(follow up) OR EMB.EXACT(prospective study) OR EMB.EXACT(retrospective study) OR EMB.EXACT("observational study")		
Revue de la littérature			13
Étape 4			
AND			
Étape 11	TI,IF(review) OR DTYPE(review) OR EMB.EXACT(review) OR EMB.EXACT("rapid review") OR EMB.EXACT("scoping review") OR EMB.EXACT("umbrella review")		
Autres publications			6
Étape 4			
NOT			

Étape 12	Étape 5 OR Étape 6 OR Étape 7 OR Étape 8 OR Étape 9 OR Étape 10 OR Étape 11		
DÉPISTAGE NÉONATAL – AUTRES PAYS		Janv. 19 – Avril 25	
Allemagne			4
Étape 4			
AND			
Étape 13	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub(german[*1] OR deutsch[*4]) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Germany") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Germany") OR EMB.EXACT.EXPLODE("German (citizen)")		
Autriche			5
Étape 4			
AND			
Étape 14	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub(austria[*2] OR osterreich[*4]) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Austria") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Austria") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Austrian")		
Belgique			3
Étape 4			
AND			
Étape 15	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub(belgi[*3] OR belge[*1]) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Belgium") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Belgium") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Belgian")		
Danemark			3
Étape 4			
AND			
Étape 16	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub(Denmark OR Danish OR Danmark OR Dansk) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Denmark") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Denmark") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Danish citizen")		
Espagne			4
Étape 4			
AND			
Étape 17	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub(Spain OR Spanish OR Espan[*4]) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Spain") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Spain") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Spaniard")		
Finlande			0
Étape 4			
AND			

Étape 18	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub(Finland OR Finnish OR Suomi OR Suomalainen) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Finland") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Finland") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Finn (citizen)")		
Grèce			3
Étape 4			
AND			
Étape 19	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub(Greece OR greek[*1]) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Greece") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Greece") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Greek (citizen)")		
Hongrie			0
Étape 4			
AND			
Étape 20	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub(hungar[*4] OR Magyarország OR magyar[*1]) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Hungary") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Hungary") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Hungarian (citizen)")		
Italie			5
Étape 4			
AND			
Étape 21	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub(Italy OR Itali[*3]) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Italy") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Italy") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Italian (citizen)")		
Norvège			0
Étape 4			
AND			
Étape 22	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub(Norway OR Norwegian[*1] OR Norge OR Norsk[*1]) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Norway") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Norway") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Norwegian (citizen)")		
Pays-Bas			9
Étape 4			
AND			
Étape 23	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub(Netherlands OR Dutch OR Nederland[*3]) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Netherlands") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Netherlands") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Dutchman")		
Pologne			0
Étape 4			
AND			
Étape 24	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub(Poland OR polish OR Polska OR polski) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Poland") OR		

	EMB.EXACT.EXPLODE("Poland") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Polish citizen")		
Portugal			3
Étape 4			
AND			
Étape 25	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub(Portugal OR Portugu[*4]) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Portugal") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Portugal") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Portuguese (citizen)")		
Royaume-Uni			9
Étape 4			
AND			
Étape 26	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub((Great PRE/0 Britain) OR british OR (United PRE/0 Kingdom) OR England OR english OR Wales OR welsh OR Scotland OR scottish) OR MESH.EXACT.EXPLODE("United Kingdom") OR EMB.EXACT.EXPLODE("United Kingdom") OR EMB.EXACT.EXPLODE("British citizen") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Welshman") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Scotsman")		
Suède			1
Étape 4			
AND			
Étape 27	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub(Sweden OR Swedish OR Sverige OR svenskar[*1]) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Sweden") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Sweden") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Swedish citizen")		
Suisse			5
Étape 4			
AND			
Étape 28	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub(Switzerland OR Swiss OR Svizzer[*1] OR Schweiz[*6]) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Switzerland") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Switzerland") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Swiss")		
Tchéquie			0
Étape 4			
AND			
Étape 29	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub(Czech[*1] OR cesko OR ceska OR cesky OR cestina) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Czech Republic") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Czech (people)") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Czech Republic") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Czech (citizen)")		
Australie			2
Étape 4			
AND			

Étape 30	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub(Australia[*2]) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Australia") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Australia") OR EMB.EXACT("Australian")		
Canada			2
Étape 4			
AND			
Étape 31	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub(Canada OR canadia[*2] OR canadien[*3]) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Canada") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Canada") OR EMB.EXACT("Canadian")		
États-Unis			18
Étape 4			
AND			
Étape 32	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub((United PRE/0 States) OR USA OR american[*1]) OR MESH.EXACT.EXPLODE("United States") OR EMB.EXACT.EXPLODE("United States") OR EMB.EXACT("American")		
Japon			4
Étape 4			
AND			
Étape 33	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub(Japan[*3]) OR MESH.EXACT("Japan") OR EMB.EXACT("Japan") OR EMB.EXACT("Japanese (citizen)") OR EMB.EXACT("Japanese (people)")		
Nouvelle-Zélande			1
Étape 4			
AND			
Étape 34	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub(New PRE/0 Zealand[*3]) OR MESH.EXACT("New Zealand") OR EMB.EXACT("New Zealand") OR EMB.EXACT("New Zealander")		
RETARD DIAGNOSTIQUE		Janv. 19 – Avril 25	9
Étape 35	(TI,AB,IF((galactosaemia OR galactosemia) AND ((delay[*2] PRE/1 diagnos[*4]) OR (diagnos[*4] PRE/1 delay[*2]) OR (late[*2] PRE/1 diagnos[*4]) OR (diagnos[*4] PRE/1 late[*2]) OR (delay[*2] PRE/1 recogni[*5]) OR (recogni[*5] PRE/1 delay[*2]) OR (late[*2] PRE/1 recogni[*5]) OR (recogni[*5] PRE/1 late[*2]) OR (delay[*2] PRE/1 assess[*5]) OR (assess[*5] PRE/1 delay[*2]) OR (late[*2] PRE/1 assess[*5]) OR (assess[*5] PRE/1 late[*2]) OR (delay[*2] PRE/1 detect[*4]) OR (detect[*4] PRE/1 delay[*2]) OR (late[*2] PRE/1 detect[*4]) OR (detect[*4] PRE/1 late[*2]) OR (diagnostic PRE/1 time PRE/1 window[*1]) OR (diagnostic PRE/1 odyssey[*1]) OR (diagnostic PRE/1 journey[*1])))) OR (MESH.EXACT("Galactosemias") AND MESH.EXACT("Delayed Diagnosis")) OR (MJEMB.EXACT.EXPLODE("galactosemia") AND EMB.EXACT("delayed diagnosis")))		
ÂGE D'APPARITION DES SYMPTÔMES		Janv. 19 – Avril 25	13

Étape 36	((TI,AB(galactosaemia OR galactosemia) AND TI,AB((age PRE/2 diagnosis) OR (age PRE/1 first PRE/1 symptom[*1]) OR (symptom[*1] PRE/1 onset) OR (age[*1] PRE/1 onset))) OR (IF(galactosaemia OR galactosemia) AND IF((age PRE/2 diagnosis) OR (age PRE/1 first PRE/1 symptom[*1]) OR (symptom[*1] PRE/1 onset) OR (age[*1] PRE/1 onset))) OR (MESH.EXACT("Galactosemias") AND MESH.EXACT("Age of Onset")) OR (MJEMB.EXACT.EXPLODE("galactosemia") AND MJEMB.EXACT("onset age"))))		
GRAVITÉ DE LA MALADIE		Janv. 19 – Avril 25	13
Étape 37	((TI,AB(galactosaemia OR galactosemia) AND TI(severity OR seriousness OR acuity OR (natural PRE/0 history) OR prognosis OR survival OR lifespan OR (life PRE/0 expectancy) OR longevity OR mortality OR complication[*1])) OR (MJMESH.EXACT("Galactosemias") AND (MJMESH.EXACT("Longevity") OR MJMESH.EXACT("Prognosis") OR MJMESH.EXACT("Survival Rate") OR MJMESH.EXACT("Time Factors") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Disease Progression") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Life Expectancy") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Mortality") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Patient Acuity") OR MJMESH.EXACT("Pathologic Processes") OR MJMESH.EXACT("Survival Analysis") OR MJMESH.EXACT("Survival")))) OR (MJEMB.EXACT.EXPLODE("galactosemia") AND (MJEMB.EXACT("longevity") OR MJEMB.EXACT("patient acuity") OR MJEMB.EXACT("prognosis") OR MJEMB.EXACT("survival prediction") OR MJEMB.EXACT("survival rate") OR MJEMB.EXACT("time factor") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("life expectancy") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("mortality") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("survival time") OR MJEMB.EXACT("complication") OR MJEMB.EXACT("long term survival") OR MJEMB.EXACT("overall survival") OR MJEMB.EXACT("short term survival") OR MJEMB.EXACT("survival") OR MJEMB.EXACT("disease exacerbation")))) OR MJMESH.EXACT("Galactosemias -- complications") OR MJMESH.EXACT("Galactosemias -- mortality") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("galactosemia -- complication"))		
QUALITÉ DE VIE		Janv. 19 – Avril 25	18
Étape 38	(TI,AB,IF(galactosaemia OR galactosemia) AND TI,AB,IF((quality PRE/0 of PRE/0 life) OR QOL OR HQOL OR (H PRE/0 QOL) OR HRQOL OR (HR PRE/0 QOL)) OR IF((well PRE/0 being) OR wellbeing OR happiness OR welfare OR felicity OR satisfaction) OR IF((quality PRE/0 adjusted PRE/0 life) OR QALY OR QALYs OR QUALY OR QUALYs OR QALD OR QALDs OR QALEs OR (quality PRE/1 time PRE/1 survival) OR QTIME OR (disability PRE/0 adjusted PRE/0 life) OR DALY OR DALYs OR (Happiness PRE/0 adjusted PRE/0 life) OR HALY OR HALYs OR (disability PRE/0 free PRE/0 life PRE/0 expectanc[*3]) OR (health[*1] PRE/0 life PRE/0 expectanc[*3]) OR (healthy PRE/0 year[*1] PRE/0 equivalent[*1]) OR (quality PRE/0 of PRE/0 wellbeing) OR (quality PRE/0 of PRE/0 well PRE/0 being) OR QWB OR (index PRE/0 of PRE/0 wellbeing) OR (index PRE/0 of PRE/0 well PRE/0 being) OR (indice[*1] PRE/0 of PRE/0 wellbeing) OR (indice[*1] PRE/0 of PRE/0 well PRE/0 being) OR (Perceived PRE/0 Quality PRE/0 of PRE/0 Life) OR PQOL OR (daily PRE/0 (living OR life) NEAR/3 activit[*3])) OR IF(disutility) OR IF(SF6 OR (SF PRE/0 6) OR (short PRE/0 form PRE/0 6) OR (shortform PRE/0 6) OR shortform6 OR		

	(short PRE/0 form6) OR SF6D OR (SF PRE/0 6D) OR (short PRE/0 form PRE/0 6D) OR (shortform PRE/0 6D) OR (SF PRE/0 six) OR SFsix OR (shortform PRE/0 six) OR (short PRE/0 form PRE/0 six)) OR IF(SF8 OR (SF PRE/0 8) OR (short PRE/0 form PRE/0 8) OR (shortform PRE/0 8) OR shortform8 OR (short PRE/0 form8) OR (SF PRE/0 eight) OR SFeight OR (shortform PRE/0 eight) OR (short PRE/0 form PRE/0 eight)) OR IF(SF12 OR (SF PRE/0 12) OR (short PRE/0 form PRE/0 12) OR (shortform PRE/0 12) OR (short PRE/0 form12) OR shortform12 OR (SF PRE/0 twelve) OR SFtwelve OR (shortform PRE/0 twelve) OR (short PRE/0 form PRE/0 twelve)) OR IF(SF16 OR (SF PRE/0 16) OR (short PRE/0 form PRE/0 16) OR (shortform PRE/0 16) OR (short PRE/0 form16) OR shortform16 OR (SF PRE/0 sixteen) OR SFsixteen OR (shortform PRE/0 sixteen) OR (short PRE/0 form PRE/0 sixteen)) OR IF(SF20 OR (SF PRE/0 20) OR (short PRE/0 form PRE/0 20) OR (shortform PRE/0 20) OR (short PRE/0 form20) OR shortform20 OR (SF PRE/0 twenty) OR SFTwenty OR (shortform PRE/0 twenty) OR (short PRE/0 form PRE/0 twenty)) OR IF(SF36 OR (SF PRE/0 36) OR (short PRE/0 form PRE/0 36) OR (shortform PRE/0 36) OR (short PRE/0 form36) OR shortform36 OR (SF PRE/0 thirtysix) OR SFthirtysix OR (SFthirty six) OR (SF PRE/0 thirty PRE/0 six) OR (shortform PRE/0 thirtysix) OR (shortform PRE/0 thirty PRE/0 six) OR (short PRE/0 form PRE/0 thirtysix) OR (short PRE/0 form PRE/0 thirty PRE/0 six)) OR IF(EUROQOL OR (EURO PRE/0 QOL) OR EUROQUAL OR (EURO PRE/0 QUAL) OR EQ5D OR (EQ PRE/0 5D) OR (Nottingham PRE/0 Health PRE/0 Profile) OR (Sickness PRE/0 Impact PRE/0 Profile) OR (Duke PRE/0 Health PRE/0 Profile) OR (Functional PRE/0 Status PRE/0 Questionnaire) OR (Dartmouth PRE/0 Coop PRE/0 Functional PRE/0 Health PRE/0 Assessment))) OR (MESH.EXACT("Galactosemias") AND (MESH.EXACT.EXPLODE("Quality of Life") OR MESH.EXACT("Psychological Well-Being") OR MESH.EXACT("Happiness") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Personal Satisfaction") OR MESH.EXACT("Quality-Adjusted Life Years") OR MESH.EXACT("Disability-Adjusted Life Years") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Disability Evaluation") OR MESH.EXACT("Healthy Life Expectancy") OR MESH.EXACT("Activities of Daily Living") OR MESH.EXACT("Sickness Impact Profile")))) OR (MJEMB.EXACT.EXPLODE("galactosemia") AND (MJEMB.EXACT.EXPLODE("quality of life") OR EMB.EXACT("psychological well-being") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("wellbeing") OR MJEMB.EXACT("happiness") OR MJEMB.EXACT("satisfaction") OR MJEMB.EXACT("life satisfaction") OR MJEMB.EXACT("quality adjusted life year") OR MJEMB.EXACT("disability-adjusted life year") OR MJEMB.EXACT("disability assessment") OR MJEMB.EXACT("healthy life expectancy") OR MJEMB.EXACT("daily life activity") OR MJEMB.EXACT("Short Form 8") OR MJEMB.EXACT("Short Form 12") OR MJEMB.EXACT("Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire-short form") OR MJEMB.EXACT("Short Form 20") OR MJEMB.EXACT("Short Form 36") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("European Quality of Life 5 Dimensions questionnaire") OR MJEMB.EXACT("Nottingham Health Profile") OR MJEMB.EXACT("Sickness Impact Profile"))))		
TRAITEMENT		Janv. 19 – Avril 25	
Recommandations/Conférences de consensus			1
Étape 39	(TI,AB(galactosaemia OR galactosemia) AND (TI(diet OR diets OR dietary OR dietetic OR formula OR formulas OR food OR foods OR feed OR		

	feeds OR nutrition OR nutritional) OR TI,AB(restriction NEAR/1 galactose OR restricted NEAR/1 galactose) OR TI(treat OR treats OR treating OR treatment OR treatments OR treatable OR treated OR therapy OR therapies OR pharmacotherapy OR pharmacotherapies OR therapeutic OR therapeutics OR therapeutical OR manage OR manages OR managing OR management OR medicate OR medicates OR medication OR medications OR care OR caring OR prescribe OR prescribes OR prescribing OR prescription OR prescriptions OR countermeasure OR countermeasures OR cure OR curable))) OR (IF(galactosaemia OR galactosemia) AND IF(diet OR diets OR formula OR formulas OR food OR foods OR feed OR feeds OR nutrition OR (restriction NEAR/1 galactose) OR (restricted NEAR/1 galactose) OR treatment OR treatments OR therapy OR therapies OR pharmacotherapy OR pharmacotherapies OR therapeutics OR management OR medication OR medications OR care OR caring OR prescribe OR prescribes OR prescribing OR prescription OR prescriptions OR countermeasure OR countermeasures OR cure OR supplementation)) OR (MESH.EXACT("Galactosemias") AND (MESH.EXACT("Foods, Specialized") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Nutrition Therapy") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Diet") OR MESH.EXACT("Nutritionists") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Therapeutics")))) OR (MJEMB.EXACT.EXPLODE("galactosemia") AND (MJEMB.EXACT.EXPLODE("diet therapy") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("diet") OR MJEMB.EXACT("dietitian") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("Therapy")))) OR (MESH.EXACT("Galactosemias -- therapy") OR MESH.EXACT("Galactosemias -- diet therapy") OR MESH.EXACT("Galactosemias -- rehabilitation") OR MESH.EXACT("Galactosemias -- radiotherapy") OR MESH.EXACT("Galactosemias -- drug therapy") OR MESH.EXACT("Galactosemias -- surgery") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("galactosemia -- rehabilitation") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("galactosemia -- disease management") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("galactosemia -- radiotherapy") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("galactosemia -- therapy") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("galactosemia -- drug therapy") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("galactosemia -- surgery") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("galactosemia -- drug resistance"))		
AND			
Étape 6			
Méta-analyses/Revue systématique			2
Étape 39 AND Étape 7			
Essais contrôlés randomisés			7
Étape 39 AND Étape 8			
Autres essais cliniques			4
Étape 39 AND Étape 9			
Études observationnelles			27
Étape 39 AND Étape 10			

Revues			15
Étape 39 AND Étape 11			
Efficacité			9
Étape 39			
AND			
Étape 40	<p>TI(efficient OR efficiency OR efficacy OR effectiveness OR effectiveness OR impact OR effect OR effects OR consequence OR consequences OR utility OR useful OR usefulness OR outcome OR resistance OR response OR responses OR respond OR responds OR responding OR responder OR responders OR respondent OR respondents) OR</p> <p>MESH.EXACT.EXPLODE("Treatment Outcome") OR</p> <p>MESH.EXACT("Prognosis") OR MESH.EXACT("Survival Rate") OR</p> <p>MESH.EXACT.EXPLODE("Survival Analysis") OR</p> <p>MESH.EXACT.EXPLODE("Patient Outcome Assessment") OR</p> <p>MESH.EXACT("Outcome Assessment, Health Care") OR</p> <p>MESH.EXACT("Health Impact Assessment") OR</p> <p>MESH.EXACT.EXPLODE("Program Evaluation") OR</p> <p>MJEMB.EXACT("treatment outcome") OR MJEMB.EXACT("outcome assessment") OR MJEMB.EXACT("outcomes research") OR</p> <p>MJEMB.EXACT("lack of drug effect") OR MJEMB.EXACT("treatment failure") OR MJEMB.EXACT("drug efficacy") OR</p> <p>MJEMB.EXACT("prognosis") OR MJEMB.EXACT("survival rate") OR</p> <p>MJEMB.EXACT("survival analysis")</p>		
Innocuité			6
Étape 39			
AND			
Étape 41	<p>TI(complain[*3] OR complication[*1] OR (contra PRE/1 indicat[*4]) OR contraindicat[*4] OR damage[*1] OR harm[*1] OR iatrogen[*2] OR injur[*3] OR innocuity OR precaution[*1] OR risk[*1] OR safe[*2] OR secur[*3] OR tolerability OR tolerance OR toxic[*3] OR unsafe OR unsafe[*2] OR warning[*1]) OR TI,AB((adverse PRE/0 effect[*1]) OR (adverse PRE/0 event[*1]) OR (side PRE/0 effect[*1]) OR (undesirable PRE/0 event[*1]))</p> <p>OR MESH.EXACT.EXPLODE("Risk Assessment") OR</p> <p>MJEMB.EXACT.EXPLODE("risk assessment") OR</p> <p>MESH.EXACT.EXPLODE("Iatrogenic Disease") OR</p> <p>MJEMB.EXACT.EXPLODE("iatrogenic disease") OR</p> <p>MESH.EXACT("Product Surveillance, Postmarketing") OR</p> <p>MJEMB.EXACT.EXPLODE("postmarketing surveillance") OR</p> <p>MESH.EXACT.EXPLODE("Foods, Specialized -- adverse effects") OR</p> <p>MESH.EXACT.EXPLODE("Foods, Specialized -- poisoning") OR</p> <p>MESH.EXACT.EXPLODE("Foods, Specialized -- toxicity") OR</p> <p>MESH.EXACT.EXPLODE("Nutrition Therapy -- adverse effects") OR</p> <p>MESH.EXACT.EXPLODE("Diet -- adverse effects") OR</p> <p>MJEMB.EXACT.EXPLODE("diet therapy -- complication") OR</p> <p>MJEMB.EXACT.EXPLODE("diet therapy -- adverse drug reaction") OR</p> <p>MJEMB.EXACT.EXPLODE("diet therapy -- side effect") OR</p> <p>MJEMB.EXACT.EXPLODE("diet -- complication") OR</p> <p>MJEMB.EXACT.EXPLODE("diet -- adverse drug reaction") OR</p> <p>MJEMB.EXACT.EXPLODE("diet -- side effect")</p>		

Autres publications			14
Étape 39			
NOT			
Étape 42	Étape 6 OR Étape 7 OR Étape 8 OR Étape 9 OR Étape 10 OR Étape 11 OR Étape 40 OR Étape 41		
DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES		Janv. 19 – Avril 25	10
Étape 43	(TI(galactosaemia OR galactosemia) AND TI(epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR prevalence OR incidence OR register OR registry OR registries OR survey* OR database*)) OR (IF(galactosaemia OR galactosemia) AND IF(epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR prevalence OR incidence OR register OR registry OR registries OR survey* OR database*)) OR (MJMESH.EXACT("Galactosemias") AND (MJMESH.EXACT("Prevalence") OR MJMESH.EXACT("Incidence") OR MJMESH.EXACT("Epidemiology") OR MJMESH.EXACT("Registries") OR MJMESH.EXACT("Health Surveys") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Health Care Surveys") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Population Surveillance") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Databases, Factual") OR MJMESH.EXACT("Data Collection")))) OR (MJEMB.EXACT.EXPLODE("galactosemia") AND (MJEMB.EXACT("prevalence") OR MJEMB.EXACT("incidence") OR MJEMB.EXACT("epidemiology") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("register") OR MJEMB.EXACT("health survey") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("health care survey") OR MJEMB.EXACT("population surveillance") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("factual database")))) OR (MJMESH.EXACT("Galactosemias -- epidemiology") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("galactosemia -- epidemiology"))		
ÉTHIQUE		Janv. 19 – Avril 25	3
Étape 44	(TI,AB,IF((galactosaemia OR galactosemia) AND (ethic OR ethics OR ethical OR bioethic OR bioethics OR bioethical OR moral OR morality OR deontologic OR deontological OR deontology OR philosophic OR philosophics OR philosophical OR philosophy)) OR (MESH.EXACT("Galactosemias") AND (MESH.EXACT("Philosophy") OR MESH.EXACT("Virtues") OR MESH.EXACT("Moral Development") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Ethics") OR MESH.EXACT("Metaphysics") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Philosophy, Nursing") OR MESH.EXACT("Conscience") OR MESH.EXACT("Morals") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Philosophy, Medical")))) OR (MJEMB.EXACT.EXPLODE("galactosemia") AND (MJEMB.EXACT("virtue ethics") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("deontology") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("medical ethics") OR MJEMB.EXACT("bioethics") OR MJEMB.EXACT("institutional ethics") OR MJEMB.EXACT("moral hazard") OR MJEMB.EXACT("research ethics") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("applied ethics") OR MJEMB.EXACT("ethical theory") OR MJEMB.EXACT("ethics")))) OR ((TI,AB,IF(galactosaemia OR galactosemia) OR MESH.EXACT("Galactosemias") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("galactosemia")) AND pub(ethic OR ethics OR ethical OR bioethic OR bioethics OR bioethical OR moral OR morality OR		

	deontologic OR deontological OR deontology OR philosophic OR philosophics OR philosophical OR philosophy))		
DONNÉES ÉCONOMIQUES		Janv. 19 – Avril 25	26
Étape 45	(TI,AB,IF(galactosaemia OR galactosemia) AND TI,AB,IF(((cost* OR economic) PRE/2 utilit*) OR ((direct OR indirect) PRE/0 expenditure*) OR ((health OR healthcare OR health PRE/0 care) NEAR/1 cost[*1]) OR ((health OR healthcare OR health PRE/0 care) NEAR/1 expenditure*) OR ("out of pocket") OR (burden NEAR/1 disease[*1]) OR (cost* NEAR/2 (effectiv* OR assess* OR evaluat* OR analys* OR model* OR benefit* OR threshold* OR expens* OR saving* OR reduc*)) OR (cost[*1] NEAR/1 (illness OR disease)) OR (cost[*1] PRE/0 (estimat* OR variable*)) OR (economic PRE/0 burden) OR (economic* NEAR/1 model*) OR (economic* NEAR/2 (effectiv* OR assess* OR evaluat* OR analys* OR model* OR benefit* OR threshold* OR expens* OR saving* OR reduc*)) OR (health PRE/0 utilities) OR (ICER OR markov) OR (incremental PRE/2 cost[*1]) OR (markov NEAR/1 (analysis OR chain OR chains OR model[*3])) OR (QALY[*1] OR Quality PRE/0 adjusted PRE/0 life*) OR (resource[*1] NEAR/1 (allocation[*1] OR use)) OR (unit PRE/0 cost*) OR (utility PRE/0 value*) OR (value NEAR/1 money) OR (willing* PRE/2 pay) OR (budget* OR cost OR costs OR costing OR economic* OR economy OR expensive* OR expenditure* OR finance[*1] OR financial OR financing OR funding OR inexpensive OR pharmacoeconomic* OR pharmaco PRE/0 economic OR pharmaco PRE/0 economic* OR price[*1] OR pricing OR QALY OR reimbursement OR spent OR spend OR spending) OR (cost OR costs OR costing OR economic* OR modeling OR modelling))) OR (MESH.EXACT("Galactosemias") AND (MESH.EXACT("Cost of Illness") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Costs and Cost Analysis") OR MESH.EXACT("Economics") OR MESH.EXACT("Economics, Nursing") OR MESH.EXACT("Economics, Pharmaceutical") OR MESH.EXACT("Global Burden of Disease") OR MESH.EXACT("Markov Chains") OR MESH.EXACT("Quality-Adjusted Life Years") OR MESH.EXACT("Social Security") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Budgets") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Economics, Dental") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Economics, Hospital") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Economics, Medical") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Fees and Charges") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Insurance Coverage") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Insurance, Health") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Models, Economic") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Resource Allocation")))) OR MESH.EXACT("Galactosemias -- economics") OR (MJEMB.EXACT.EXPLODE("galactosemia") AND (MJEMB.EXACT("budget") OR MJEMB.EXACT("cost of illness") OR MJEMB.EXACT("cost of living") OR MJEMB.EXACT("cost") OR MJEMB.EXACT("device economics") OR MJEMB.EXACT("economics") OR MJEMB.EXACT("global disease burden") OR MJEMB.EXACT("health economics") OR MJEMB.EXACT("Markov chain") OR MJEMB.EXACT("quality adjusted life year") OR MJEMB.EXACT("resource allocation") OR MJEMB.EXACT("social insurance") OR MJEMB.EXACT("social security") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("economic evaluation") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("economic model") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("fee") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("health care cost") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("health insurance") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("pharmacoeconomics"))))		

Sites internet consultés

- Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE) <https://afdphe.org/>
- Centre national de coordination du dépistage néonatal (CNCND) <https://depistage-neonatal.fr/>
- Communauté française de Belgique. Fédération Wallonie-Bruxelles. Dépistage néonatal <https://www.depistageneonatal.be/>
- *Vlaanderen. Bevolkingsonderzoek Aangeboren Aandoeningen* [Flandre. Dépistage des maladies congénitales dans la population] <https://aangeboren.bevolkingsonderzoek.be/>
- Dépistage néonatal suisse <https://www.neoscreening.ch/fr/>
- *Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening* (DGNS) [Société allemande pour le dépistage néonatal] <https://www.screening-dgns.de/>
- *Ministerio español de Sanidad. Programa de cribado neonatal* <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/cribadoNeonatal/home.htm>
- *Ireland Health Service Executive (HSE) National Children's Screening Service* <https://www.hse.ie/eng/health/child/newbornscreening/>
- *Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Draaiboek hielprikscreening* [Institut national de la santé publique néerlandais. Scénario de dépistage par piqure au talon] <https://draaiboekhielprikscreening.rivm.nl/>
- *Nyfødtscreening. Sykdomsbeskrivelser* [Service national de dépistage néonatal de Norvège. Dépistage des nouveau-nés] <https://www.oslo-universitetssykehus.no/avdelinger/barne-og-ungdoms-klinikken/nyfodtscreeningen/nyfodtscreening/>
- *Programa Nacional Português de Rastreio Neonatal* <https://www.insa.min-saude.pt/category/areas-de-atuacao/genetica-humana/programa-nacional-de-diagnostico-precoces/>
- *Karolinska Universitetssjukhuset. Sveriges laboratorium för neonatal screening med blodprov* [Hôpital universitaire Karolinska. Laboratoire suédois de dépistage néonatal par analyses sanguines] <https://www.karolinska.se/vard/funktion/funktion-medicinsk-diagnostik-karolinska/vardgivaruniversitetslaboratoriet/vara-verksamheter-kul/centrum-for-medfodda-metabola-sjukdomar/pku-laboratoriet/>
- *UK National Screening Committee (UK NSC)* <https://www.gov.uk/government/organisations/uk-national-screening-committee>
- *British Columbia Newborn Blood Spot Screening* <https://www.psbchealthhub.ca/screening-programs/72>
- Dépistage néonatal Ontario <https://www.newbornscreening.on.ca/fr/>
- Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/perinatalite/depistage-neonatal/>
- *US Newborn Screening Information Center (NBSIC)* <https://newbornscreening.hrsa.gov/>
- *Australian Government Newborn bloodspot screening* <https://www.health.gov.au/our-work/newborn-bloodspot-screening>
- *New Zealand National Screening Unit* <https://www.tewhatuora.govt.nz/health-services-and-programmes/screening>
- *International Society for Neonatal Screening (ISNS)* <https://www.isns-neoscreening.org/>
- Académie nationale de médecine <https://www.academie-medecine.fr/>
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) <https://ansm.sante.fr/>

- Assemblée nationale. Commission des affaires sociales <https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/17/organes/commissions-permanentes/affaires-sociales>
- Assurance maladie <https://www.ameli.fr/>
- Catalogue et index des sites médicaux de langue française (CISMeF) <https://www.cismef.org/cismef/>
- Comité consultatif national d'éthique (CCNE) <https://www.ccne-ethique.fr/fr>
- Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (DREES) <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/>
- Haut Conseil de la santé publique (HCSP) <https://www.hcsp.fr/>
- Haute Autorité de santé (HAS) <https://www.has-sante.fr/>
- Inspection générale des affaires sociales (IGAS) <https://www.igas.gouv.fr/>
- Institut de recherche et documentation en économie de la santé (IRDES) <https://www.irdes.fr/>
- Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) <https://www.inserm.fr/>
- Institut pour la recherche en santé publique (IRESP) <https://iresp.net/>
- Ministère de la Santé <https://sante.gouv.fr/>
- Portail Épidémiologie France <https://epidemiologie-france.aviesan.fr/>
- Santé publique France <https://www.santepubliquefrance.fr/>
- Sénat. Commission des affaires sociales <https://www.senat.fr/travaux-parlementaires/commissions/commission-des-affaires-sociales.html>
- Vidal Recos <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations.html>
- European Commission. Directorate-General for Health and Food Safety https://health.ec.europa.eu/index_en
- European Commission. Expert Panel on effective ways of investing in health https://health.ec.europa.eu/expert-panel-effective-ways-investing-health_en
- European Commission. Joint Research Centre (JRC) https://joint-research-centre.ec.europa.eu/index_en
- European Medicines Agency (EMA) <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
- European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) <http://www.eunethta.eu/>
- European Union. Publications Office <https://op.europa.eu/en/>
- European Observatory on Health Systems and Policies <https://eurohealthobservatory.who.int/>
- Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA) <https://aihta.at/page/homepage/en>
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) <https://kce.fgov.be/fr>
- Office fédéral de la santé publique (OFSP) <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home.html>
- Swiss Medical Board <https://www.swissmedicalboard.ch/>
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) <https://www.awmf.org/>
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) <https://www.bfarm.de/EN/Home/node.html>
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) <https://www.iqwig.de/>
- Danish Health Authority <https://www.sst.dk/en/english> Danish Medicines Agency <https://laege-middelstyrelsen.dk/en/>
- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) <https://www.aetsa.org/>
- Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) <https://aquas.gencat.cat/ca/inici>
- guiasalud.es <https://portal.guiasalud.es/>
- Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS) <https://www.iacs.es/>
- Instituto de Salud Carlos III Madrid <https://www.isciii.es/en/>

- Ministerio de sanidad <https://www.sanidad.gob.es/>
- Osasun Teknologien Ebaluazioko Zerbitzua (Osteba) Eusko Jaurlaritza Gobierno Vasco <https://www.euskadi.eus/tecnologias-sanitarias-osteba/>
- Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud <https://redets.sanidad.gob.es/>
- Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) <https://sescs.es/>
- Unidade de Asesoramento Científico-técnico (AVALIA-T) Xunta de Galicia <https://acis.sergas.gal/>
- Choices in Healthcare Finland <https://palveluvalikoima.fi/en/frontpage>
- Finnish Coordinating Center for Health Technology Assessment (FinCCHTA) <https://oys.fi/finc-hta/en/finchta/>
- Finnish National Institute for Health and Welfare <https://thl.fi/en/main-page>
- Ireland Health Information and Quality Authority (HIQA) <https://www.hiqa.ie/>
- Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (age.na.s) <https://www.agenas.gov.it/>
- Istituto Superiore di Sanità (ISS) <https://www.issalute.it/>
- Ministero della Salute <https://www.salute.gov.it/>
- Osservatorio Nazionale delle Buone Pratiche sulla sicurezza della sanità <https://www.buonepracticesicurezza-sanita.it/>
- Sistema Nazionale Linee Guida <https://www.iss.it/snlg-copertina>
- Conseil scientifique Luxembourg <https://conseil-scientifique.public.lu/fr.html>
- Netherlands National Health Care Institute <https://english.zorginstituutnederland.nl/>
- The Health Council of the Netherlands <https://www.healthcouncil.nl/>
- Norwegian Institute of Public Health <https://www.fhi.no/en/>
- folkhalsomyndigheten [Agence de la santé publique suédoise] <https://www.folkhalsomyndigheten.se/>
- Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) <https://www.sbu.se/en/>
- BMJ Best Practice <https://bestpractice.bmj.com/>
- GOV.UK <https://www.gov.uk/>
- Health and Safety Executive (HSE) <https://www.hse.gov.uk/>
- Health Technology Wales <https://healthtechnology.wales/>
- Healthcare Improvement Scotland <https://www.healthcareimprovementscotland.scot/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>
- National Institute for Health Research (NIHR) <https://www.nihr.ac.uk/>
- NHS England <https://www.england.nhs.uk/>
- Office of Health Economics (OHE) <https://www.ohe.org/>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <https://www.sign.ac.uk/>
- The Health Foundation <https://www.health.org.uk/>
- The King's Fund <https://www.kingsfund.org.uk/>
- West Midlands Health Technology Assessment Collaboration <https://www.birmingham.ac.uk/research/activity/mds/projects/haps/pheb/wmhtac>
- Agence de la santé publique du Canada <https://www.canada.ca/fr/sante-publique.html>
- Santé Canada <https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>
- Canada's Drug Agency <https://www.cda-amc.ca/>
- Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC) <https://canadiantaskforce.ca/>
- Centre for Effective Practice (CEP) <https://cep.health/>
- Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES) <https://www.ices.on.ca/>
- Institute of Health Economics (IHE) <https://ihe.ca/>

- Government of Alberta. Health <https://www.alberta.ca/health-wellness>
- Alberta Medical Association <https://www.albertadoctors.org/practice/clinical-resources/clinical-practice-guidelines/>
- Government of British Columbia. Guidelines and Protocols Advisory Committee <https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines>
- Commissaire à la Santé et au Bien-être Québec <https://www.csbe.gouv.qc.ca/accueil.html>
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) <https://www.inspq.qc.ca/>
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) <https://www.inesss.qc.ca/>
- Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS) <https://www.msss.gouv.qc.ca/>
- McGill University Health Centre/Technology Assessment Unit <https://muhc.ca/tau/tau-reports>
- Health Quality Ontario (HQO) <https://www.hqontario.ca/>
- Santé publique Ontario <https://www.publichealthontario.ca/>
- US Department of Health & Human Services <https://www.hhs.gov/>
- US Health Resources and Services Administration (HRSA) <https://www.hrsa.gov/>
- US Preventive Services Task Force (USPTF) <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/>
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) <https://www.ahrq.gov/>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) <https://www.cdc.gov/>
- Centers for Medicare & Medicaid Services/Medical Coverage Database (MCD) <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/search.aspx>
- Institute for Clinical and Economic Review (ICER) <https://icer.org/>
- Institute for Healthcare Improvement (IHI) <https://www.ihl.org/>
- Kaiser Permanente <https://healthy.kaiserpermanente.org/>
- Michigan Quality Improvement Consortium <https://www.mahp.org/michigan-quality-improvement-consortium/>
- National Institutes of Health (NIH) <https://www.nih.gov/>
- National Institutes of Health. National Library of Medicine (NLM). National Center for Biotechnology Information (NCBI) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
- The Commonwealth Fund <https://www.commonwealthfund.org/>
- University of Michigan. Medicine. Clinical Care Guidelines <https://www.uofmhealth.org/provider/clinical-care-guidelines>
- Adelaide Health Technology Assessment (AHTA) <https://health.adelaide.edu.au/adelaide-health-technology-assessment/>
- Australian Government. Department of Health, Disability and Ageing <https://www.health.gov.au/>
- Australian Government. Medical Services Advisory Committee (MSAC) <https://www.msac.gov.au/>
- Australian Government. National Health and Medical Research Council (NHMRC) <https://www.nhmrc.gov.au/>
- Government of South Australia. SA Health <https://www.sahealth.sa.gov.au/>
- Government of South Australia. South Australian Policy Advisory Committee on Technology (SAPACT) <https://www.sahealth.sa.gov.au/>
- MonashHealth. Center for Clinical Effectiveness <https://monashhealth.org/health-professionals/cce/>
- Queensland Health. Clinical Guidelines <https://www.health.qld.gov.au/qcg>
- New Zealand Ministry of Health <https://www.health.govt.nz/>
- National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency (NECA) <https://www.neca.re.kr/eng/>
- Malaysian Health Technology Assessment <https://mymahtas.moh.gov.my/>
- Ministry of Health Malaysia <https://www.moh.gov.my/index.php/pages/view/3962>

- Singapore Government. Agency for Care Effectiveness <https://www.ace-hta.gov.sg/>
- Singapore Ministry of Health <https://hpp.moh.gov.sg/guidelines>
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD) <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>
- Guidelines International Network (GIN) <https://g-i-n.net/international-guidelines-library>
- International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). International HTA database <https://database.inahta.org/>
- The Cochrane Library <https://www.cochranelibrary.com/>
- Trip Database <https://www.tripdatabase.com/>
- World Health Organization (WHO) <https://www.who.int/>
- Agence de la biomédecine <https://www.agence-biomedecine.fr/fr>
- Association des cytogénéticiens de langue française (ACLF) <http://www.eacrf.org/>
- Banque nationale de données maladies rares (BNDMR) <https://www.bndmr.fr/>
- Orphanet <https://www.orpha.net/fr>
- Société française pour l'étude des erreurs innées du métabolisme (SFEIM) <https://sfeim.org/>
- European Cytogeneticists Association <https://www.e-c-a.eu/en/>
- European Organisation for Rare Diseases (EURORDIS) <https://www.eurordis.org/>
- European Platform on Rare Disease Registration (EU RD Platform) <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/en>
- European Registration of Congenital Anomalies and Twins (EUROCAT) https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-network_en
- European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) <https://www.espen.org/>
- European Society of Human Genetics (ESHG) <https://www.eshg.org/home>
- European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD). RD-Action <http://www.rd-action.eu/>
- MetabERN. European Reference Network for hereditary metabolic disorders <https://metab.ern-net.eu/>
- Belgian scientific association involved in Inborn Errors of Metabolism <https://metabolics.be/>
- Gesellschaft für Angeborene Stoffwechselstörungen <https://gfas.de/>
- Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM) <https://aecom.com.es/>
- Irish Society of Inherited Metabolic Disorders <https://isimd.ie/>
- Osservatorio Malattie Rare (OMAR) <https://www.osservatoriomalattierare.it/>
- Società italiana per lo studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e Screening Neonatale (SIMMESN) <https://www.simmesn.it/it/>
- Vereniging tot bevordering onderzoek Erfelijke Stofwisselingsziekten [Association pour la promotion de la recherche sur les maladies métaboliques héréditaires] <https://www.esnlt.org/>
- Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas (SPDM) <https://www.spdm.org.pt/>
- Svensk förening för medfödda metabola sjukdomar [Association suédoise pour les maladies métaboliques congénitales] <https://www.barnlakarforeningen.se/delforeningar/sv-forening-medfoddame-tebolasjd/>
- British Inherited Metabolic Disease Group <https://bimdg.org.uk/>
- British Society for Genetic Medicine <https://bsgm.org.uk/>
- Public Health Genomics (PHG) foundation <https://www.phgfoundation.org/>
- Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) <https://www.ssiem.org/>
- Association Garrod (Association canadienne des centres de traitement pour les maladies métaboliques héréditaires) <https://www.garrod.ca/>

- Canadian College of Medical Geneticists (CCMG) <https://www.ccmg-ccgm.org/>
- Canadian Organization for Rare Disorders (CORD) <https://www.raredisorders.ca/>
- American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) <https://www.acmg.net/>
- National Institutes of Health. Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) <https://rarediseases.info.nih.gov/>
- Health Resources & Services Administration (HRSA)/Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children <https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders>
- The BabySeq Project <https://www.babyseqproject.org/>
- US National Organization for Rare Disorders (NORD) <https://rarediseases.org>
- US Society for Inherited Metabolic Disorders (SIMD) <https://simd.org/>
- Australasian Society for Inborn Errors of Metabolism (ASIEM) <https://hgsa.org.au/ASIEM/ASIEM/Default.aspx>
- Human Genetics Society of Australasia (HGSA) <https://www.hgsa.org.au/>
- Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI) <https://gmdi.org/>
- Société française de pédiatrie <https://www.sfpediatricie.com/>
- European Academy of Paediatrics (EAP) <https://eapaediatrics.eu/>
- European Foundation for the Care of Newborn Infants (EFCNI) <https://old.efcni.org/>
- European Paediatric Association (EPA) <https://www.epa-une-psa.eu/>
- European Standards of Care for Newborn Health (ESCNH) <https://newborn-health-standards.org/>
- Société suisse de pédiatrie <https://www.paediatricschweiz.ch/fr/>
- Asociación Española de Pediatría (AEP) <https://www.aeped.es/>
- Finnish Paediatric Society <https://www.suomenlastenlaakariyhdistys.fi/>
- Irish Paediatric Association (IPA) <https://www.irishpaediatricassociation.ie/>
- Società Italiana di Pediatria <https://sip.it/>
- Norwegian Pediatric Association <https://www.legeforeningen.no/>
- Svenska Barnläkarföreningen [Association suédoise de pédiatrie] <https://www.barnlakarforeningen.se/>
- Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH) <https://www.rcpch.ac.uk/>
- Société canadienne de pédiatrie <https://cps.ca/fr/>
- American Academy of Pediatrics (AAP) <https://www.aap.org/>
- National Institutes of Health. National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) <https://www.nichd.nih.gov/>
- Australian Paediatric Society <https://auspaediatrics.org.au/>
- Paediatric Society of New Zealand <https://www.paediatrics.org.nz/>
- Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) <https://cngof.fr/>
- Société française de néonatalogie <https://www.societe-francaise-neonatalogie.com/>
- Euro-Peristat Network <https://www.europeristat.com/>
- British Association of Perinatal Medicine <https://www.bapm.org/>
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) <https://www.rcog.org.uk/>
- Nordic Federation of Societies of Obstetrics and Gynecology (NFOG) <https://nfog.org/>
- Perinatal Services British Columbia. Perinatal and Newborn Health Hub <https://www.psb-chealthhub.ca/>
- Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) <https://www.sogc.org/fr/>
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) <https://www.acog.org/>
- US National Perinatal Association <https://www.nationalperinatal.org/>
- US Society for Maternal-Fetal Medicine <https://www.smfm.org/>

- *Perinatal Society of Australia and New Zealand* <https://www.psanz.com.au/>
- *Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG)* <https://ranzcog.edu.au/>
- *International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)* <https://www.figo.org/>
- *World Association of Perinatal Medicine (WAPM)* <https://worldperinatal.org/>

Annexe 2. Inclusion du BIOT et de la GALT à un programme de DNN

	BIOT	GALT
Allemagne	X	X
Autriche	X	X
Belgique	X	-
Bulgarie	-	-
Chypre	-	-
Croatie	-	-
Danemark	X	X
Espagne	X	-
Estonie	-	X
Finlande	-	-
France	-	-
Grèce	-	X
Hongrie	X	X
Irlande	-	X
Italie	X	X
Islande	-	-
Lettonie	X	X
Lituanie	-	X
Luxembourg	-	-
Malte	-	-
Moldavie	-	-
Norvège	X	-
Pays-Bas	X	X
Pologne	X	X
Portugal	-	-
République tchèque	-	-
Roumanie	-	-
Royaume-Uni	-	-
Slovaquie	-	-
Slovénie	X	-
Suède	X	X
Suisse	X	X
Ukraine	X	X

Annexe 3. Données récoltées auprès du réseau INAHTA

Les réponses obtenues proviennent d'un échantillon de treize pays/provinces ayant répondu à la sollicitation, à savoir : Allemagne (G-BA et IQWiG), Autriche (GOeG), Belgique (KCE), Espagne (Avalia-t et AETS-ISCI), Italie (RER), Pays-Bas (ZIN), Royaume-Uni (NIHR), Suède (SBU), Canada (CDA-AMC), Québec (INESSS), Nouvelle-Zélande (PHARMAC), Australie (AHTA) et Japon (C2H).

Le tableau suivant présente, pour chacun des pays ayant répondu, la situation en matière de DNN du déficit en biotinidase et de la galactosémie, ainsi que les critères évalués et/ou avancés pour justifier leur inclusion ou non dans les programmes nationaux.

Tableau 30. Réponses du réseau INAHTA

Pays	DNN biotinidase (année inclusion ou évaluation)	Critères d'inclusion/exclusion	DNN galactosémie (année inclusion ou évaluation)	Critères d'inclusion/exclusion
EUROPE				
Allemagne	Oui (2005)	Critères de Wilson et Jungner (136)	Oui (2005) GALT, GALK, GALE	Critères de Wilson et Jungner
Autriche	Oui (NR)	NR	Oui (NR)	NR
Belgique	Non en Wallonie Oui en Flandre (1974)	NR – Revue en cours pour utiliser la méthode INESSS (critères de Wilson et Jungner adaptés aux maladies rares)	Oui en Wallonie Non en Flandre (1974)	NR – Revue en cours pour utiliser la méthode INESSS (critères de Wilson et Jungner adaptés aux maladies rares)
Italie	Oui (NR)	NR	Oui (NR) GALT, GALK, GALE	NR
Pays-Bas	Oui	Dates et critères non précisés	Oui GALT, GALK	Dates et critères non précisés
Suède	Oui (2002, réévalué en 2019)	Critères de Wilson et Jungner	Oui (1967, réévalué en 2019) GALT	Critères de Wilson et Jungner
HORS EUROPE				
Australie	Oui (2025 – implémentation en cours)	NR	Oui (1980's) GALT, GALK, GALE, GALT Depuis février 2025 : Duarte reporté et suivi si détection incidente	Dépisté par 4 régions sur 5 avant même son introduction officielle au programme de DNN
Nouvelle-Zélande	En cours d'inclusion	Décision ministérielle (2025)	Oui GALT	Pratique historique (test de Guthrie)

Pays	DNN biotinidase (année inclusion ou évaluation)	Critères d'inclusion/exclusion	DNN galactosémie (année inclusion ou évaluation)	Critères d'inclusion/exclusion
Canada	9/10 provinces (dont un dépistage ciblé et en cours d'évaluation pour la dernière province) et 3 territoires	Dépendants des juridictions	9/10 provinces (GALT) (dont un dépistage ciblé et en cours d'évaluation pour la dernière province) et 3 territoires	Dépendants des juridictions
Québec (Canada)	Non (2020)	Critères de Wilson et Jungner adaptés aux maladies rares Prévalence inconnue, corrélation génotype-phénotype non clairement établie, performance des tests incertaine	Non (2020)	Critères de Wilson et Jungner adaptés aux maladies rares Apparition des symptômes (10 jours) avant rendu des résultats dans 40 % des cas, performance limitée des tests, bénéfice à long terme d'un traitement précoce non démontré, lignes directrices existantes permettant un diagnostic précoce
Japon	Oui (déficit en carboxylase, mais BIOT considéré inexistant au Japon)	Possibilité technique de le dépister (C5-OH par MS/MS), efficacité du traitement	Oui (1976) GALT, GALK, GALE, GALM	Sévérité de la forme classique, efficacité du traitement

Références bibliographiques

1. Décision n°1295/1999/CE du parlement européen et du Conseil du 29 avril 1999 portant adoption d'un programme d'action communautaire relatif aux maladies rares, dans le cadre de l'action dans le domaine de la santé publique [En ligne]: JOCE; 1999.
https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Decision_1295_-_1999.pdf
2. Arrêté du 22 février 2018 relatif à l'organisation du programme national de dépistage néonatal recourant à des examens de biologie médicale [En ligne]: Journal Officiel; 2018.
<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000036650121>
3. Arrêté du 12 novembre 2020 modifiant l'arrêté du 22 février 2018 relatif à l'organisation du programme national de dépistage néonatal recourant à des examens de biologie médicale [En ligne]: Journal Officiel; 2020.
<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042521346>
4. Arrêté du 9 novembre 2022 modifiant l'arrêté du 22 février 2018 relatif à l'organisation du programme national de dépistage néonatal recourant à des examens de biologie médicale [En ligne]: Journal Officiel; 2022.
<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000046566271>
5. Arrêté du 31 juillet 2024 modifiant l'arrêté du 22 février 2018 relatif à l'organisation du programme national de dépistage néonatal recourant à des examens de biologie médicale. Journal officiel 2024;3 août 2024.
6. Centre national de coordination du dépistage néonatal. Programme national du dépistage néonatal. Rapport d'activité. Tours: CNCND; 2021.
<https://depistage-neonatal.fr/wp-content/uploads/2023/01/Rapport-Activite-2021.pdf>
7. Haute Autorité de Santé. Évaluation de l'intérêt de limiter le dépistage néonatal de l'hyperplasie congénitale des surrénales aux nouveau-nés de plus de 32 SA. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017.
8. Haute Autorité de Santé. Avis n°2022.0060/AC/SESPEV du 10 novembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la généralisation du dépistage de la drépanocytose en France métropolitaine Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-11/avis_n2022.0060_ac_sespev_du_10_novembre_2022_du_college_has_relatif_a_la_generalisation_du_depistage_de_la_drepanocytose_en.pdf
9. Haute Autorité de Santé. Évaluation de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par spectrométrie de masse en tandem. 1er volet : déficit en MCAD [En ligne]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011.
https://www.has-sante.fr/jcms/c_1069254/fr/evaluation-de-l-extension-du-depistage-neonatal-a-une-ou-plusieurs-erreurs-innees-du-metabolisme-par-spectrometrie-de-masse-en-tandem-1er-volet-deficit-en-mcad
10. Haute Autorité de Santé. Évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par spectrométrie de masse en tandem. Volet 2. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.
https://www.has-sante.fr/jcms/c_2866458/fr/evaluation-a-priori-de-l-extension-du-depistage-neonatal-a-une-ou-plusieurs-erreurs-innees-du-metabolisme-par-spectrometrie-de-masse-en-tandem-volet-2
11. Haute Autorité de santé. La HAS propose l'extension du dépistage néonatal au déficit immunitaire combiné sévère (DICS) [En ligne]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022.

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3315037/fr/la-has-propose-l-extension-du-depistage-neonatal-au-deficit-immunitaire-combine-severe-dics

12. Haute Autorité de santé. Dépistage néonatal : réévaluation de l'opportunité d'intégrer cinq erreurs innées du métabolisme au programme de DNN. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-02/recommandation_depistage_neonatal_reevaluation_de_loportunite_dintegrer_5_eim_au_programme_de_dnn_2024-02-13_11-49-14_144.pdf

13. Haute Autorité de Santé. Dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale. Évaluation a priori de l'extension du dépistage en population générale en France. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-06/depistage_neonatal_de_lamyotrophie_spinale_evaluation_a_priori_de_lextension_du_depistage_en_population_generale_en_france.pdf

14. Arrêté du 23 avril 2012 relatif à l'organisation du dépistage de la surdité permanente néonatale [En ligne]: Journal Officiel; 2012.

<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEX000025794966/>

15. Centre national de coordination du dépistage néonatal. Programme national du dépistage néonatal. Rapport d'activité. Document de synthèse. Tours: CNCND; 2023.

https://depistage-neonatal.fr/wp-content/uploads/2025/02/Synthese_2023.pdf

16. Ministère des solidarités et de la santé, Ministère de l'enseignement supérieur de la recherche et de l'innovation. Plan national maladies rares 2018-2022. Partager l'innovation, un diagnostic et un traitement pour chacun. Paris; 2018.

17. Ministère de la santé. Plan national maladies rares des territoires vers l'Europe. PNMR4 / 2025-2030. Paris: Gouvernement; 2025.

<https://sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/des-territoires-vers-l-europe-le-gouvernement-lance-le-4e-plan-national>

18. Möslinger D, Stöckler-Ipsiroglu S, Scheibenreiter S, Tiefenthaler M, Mühl A, Seidl R, *et al.* Clinical and neuropsychological outcome in 33 patients with biotinidase deficiency ascertained by nationwide newborn screening and family studies in Austria. *Eur J Pediatr* 2001;160(5):277-82.

<https://dx.doi.org/10.1007/s004310100740>

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

20. Pyhtila BM, Shaw KA, Neumann SE, Fridovich-Keil JL. Newborn screening for galactosemia in the United States: looking back, looking around, and looking ahead. *JIMD Rep* 2015;15:79-93.

https://dx.doi.org/10.1007/8904_2014_302

21. Department of Health. Galactosaemia [En ligne]. Perth: Government of Western Australia; 2025.

https://www.health.wa.gov.au/Articles/U_Z/WA-Newborn-Bloodspot-Screening-Program/Conditions-screened-for-in-WA/Galactosaemia

22. UK National Screening Committee. Newborn screening programme. Galactosaemia [En ligne]. London: UK NSC; 2024.

<https://view-health-screening-recommendations.service.gov.uk/galactosaemia/>

23. UK National Screening Committee. Newborn screening programme. Biotinidase deficiency [En ligne]. London: UK NSC; 2024.

<https://view-health-screening-recommendations.service.gov.uk/biotinidase-deficiency/>

24. Belgian Health Care Knowledge Centre, De Laet C, Hanquet G, Hendrickx E. Multi criteria decision analysis to select priority diseases for newborn blood screening. KCE report 267. Brussels: KCE; 2016.

https://kce.fgov.be/sites/default/files/2021-11/KCE_267_Newborn_blood_screening_0.pdf

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

26. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin de la galactosémie classique (GALT) : INESSS; 2020.

https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_DepistageNeonatal_GALT.pdf

27. Haute Autorité de Santé. Dépistage néonatal. Critères d'évaluation pour l'intégration de nouvelles maladies au programme national du dépistage à la naissance. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-03/guide_methodologique_depistage_neonatal.pdf

28. Haute Autorité de Santé. Dépistage du déficit en biotinidase et de la galactosémie : évaluation a priori de l'opportunité d'un dépistage à la naissance en population générale en France - note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2025.

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3586427/fr/depistage-du-deficit-en-biotinidase-et-de-la-galactosemie-evaluation-a-priori-de-l-opportunite-d-un-depistage-a-la-naissance-en-population-generale-en-france-note-de-cadrage

29. Orphanet, Wolf B. Déficit en biotinidase [En ligne] 2020.

<https://www.orpha.net/fr/disease/detail/79241>

30. Rigal O. Biotinidase. Encycl Méd Chir Biologie médicale 2006;[90-10-0215]:1-5.

[https://dx.doi.org/10.1016/S0000-0000\(06\)48084-0](https://dx.doi.org/10.1016/S0000-0000(06)48084-0)

31. Zempleni J, Hassan YI, Wijeratne SSK. Biotin and biotinidase deficiency. Expert Rev Endocrinol Metab 2008;3(6):715-24.

<https://dx.doi.org/10.1586/17446651.3.6.715>

32. Wolf B. Biotinidase deficiency: "if you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have". Genet Med 2012;14(6):565-75.

<https://dx.doi.org/10.1038/gim.2011.6>

33. Dhawan SR, Sharawat IK, Saini AG, Suthar R, Attri SV. Diaper rash in an infant with seizures. The Journal of Pediatrics 2019;206:296.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.09.042>

34. Bilge N, Yevgi R. Biotinidase deficiency in differential diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorder. Multiple Sclerosis and Related Disorders 2020;44:102280.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2020.102280>

35. El Moussaoui S, Bennaoui F, El Idrissi Slitine N, Houcar O, Maoulainine FMR. Biotinidase deficiency in a newborn. Journal of Neonatal-Perinatal Medicine 2019;13(1):139-41.

<https://dx.doi.org/10.3233/NPM-180130>

36. Yang Y, Yang J-Y, Chen X-J. Biotinidase deficiency characterized by skin and hair findings. Clin Dermatol 2020;38(4):477-83.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2020.03.004>

37. Khan AO. Juvenile progressive optic atrophy as the presenting feature of biotinidase deficiency, a treatable metabolic disorder. Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus 2021;25(4):248-50.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.jaapos.2021.04.003>

38. Abdi F, Sadaf P, Vahid ZH, Maryam K, Arzhang G, Sara H, and Karimzadeh P. Ophthalmic manifestations of biotinidase deficiency: report of a case and review of literature. *Ophthalmic Genet* 2024;45(2):120-5. <https://dx.doi.org/10.1080/13816810.2023.2296921>

39. Ali F, Mukhtiar K, Raza M, Ibrahim S. Atypical presentation of biotinidase deficiency: masquerading neuromyelitis optica spectrum disorder. *BMJ Case Rep* 2024;17(7). <https://dx.doi.org/10.1136/bcr-2023-258703>

40. Chodnicki KD, Aksamit AJ, Gavrilova RH, Farnsworth PJ, McClelland CM. Optic neuropathy and myelopathy in a teenager with biotinidase deficiency. *J Neuroophthalmol* 2024;44(3):437-40. <https://dx.doi.org/10.1097/wno.0000000000002088>

41. Kellom E, Stepien K, Rice G, Wolf B. Biotinidase deficiency is a rare, potentially treatable cause of peripheral neuropathy with or without optic neuropathy in adults. *Mol Genet Metab Rep* 2021;26:100696. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100696>

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

43. Tankeu AT, Van Winckel G, Elmers J, Jaccard E, Superti-Furga A, Wolf B, Tran C. Biotinidase deficiency: what have we learned in forty years? *Mol Genet Metab* 2023;138(4):107560. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.107560>

44. Centre de référence des épilepsies rares Marseille, Centre de référence des épilepsies rares Lille. *Epilepsies vitamino-sensibles*.

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Marseille; Lille: CRMR; 2022. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/pnds_epilepsies_vitamino-sensibles_2022.pdf

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

46. Milánkovics I, Németh K, Somogyi C, Schuler A, Fekete G. High frequencies of biotinidase (BTD) gene mutations in the Hungarian population. *J Inherit Metab Dis* 2010;33 Suppl 3:S289-92. <https://dx.doi.org/10.1007/s10545-010-9152-0>

47. Ohlsson A, Guthenberg C, Holme E, von Döbeln U. Profound biotinidase deficiency: a rare disease among native Swedes. *J Inherit Metab Dis* 2010;33 Suppl 3:S175-80. <https://dx.doi.org/10.1007/s10545-010-9065-y>

48. Wiltink RC, Kruijshaar ME, Van Minkelen R, Onkenhout W, Verheijen FW, Kemper EA, *et al*. Neonatal screening for profound biotinidase deficiency in the Netherlands: consequences and considerations. *Eur J Hum Genet* 2016;24(10):1424-9. <https://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2016.65>

49. David J, Chrastina P, Pešková K, Kožich V, Friedecký D, Adam T, *et al*. Epidemiology of rare diseases detected by newborn screening in the Czech Republic. *Cent Eur J Public Health* 2019;27(2):153-9. <https://dx.doi.org/10.21101/cejph.a5441>

50. Tangeraas T, Sæves I, Klingenberg C, Jørgensen J, Kristensen E, Gunnarsdottir G, *et al*. Performance of expanded newborn screening in Norway supported by post-analytical bioinformatics tools and rapid second-tier DNA analyses. *International Journal of Neonatal Screening* 2020;6(3). <https://dx.doi.org/10.3390/ijns6030051>

51. Funghini S, Tonin R, Malvagia S, Caciotti A, Donati MA, Morrone A, la Marca G. High frequency of biotinidase deficiency in Italian population identified by newborn screening. *Molecular genetics and metabolism reports* 2020;25:100689.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100689>
52. Maguolo A, Rodella G, Dianin A, Monge I, Messina M, Rigotti E, *et al.* Newborn screening for biotinidase deficiency. The experience of a regional center in Italy. *Front Pediatr* 2021;9:661416.
<https://dx.doi.org/10.3389/fped.2021.661416>
53. Jezela-Stanek A, Suchoń L, Sobczyńska-Tomaszewska A, Czerska K, Kuśmierska K, Taybert J, *et al.* Molecular background and disease prevalence of biotinidase deficiency in a Polish population-data based on the National Newborn Screening Programme. *Genes* 2022;13(5).
<https://dx.doi.org/10.3390/genes13050802>
54. Toktaş İ, Sarıbaş S, Canpolat S, Erdem Ö, Özbek MN. Evaluation of patients diagnosed with phenylketonuria and biotinidase deficiency by the newborn screening program: a ten-year retrospective study. *The Turkish journal of pediatrics* 2022;64(6):985-92.
<https://dx.doi.org/10.24953/turkjp.2022.467>
55. de Oliveira Carvalho N, Nélío Januário J, Lessa Pereira Felix G, Magalhães Nolasco D, Vagner Puglia Ladeira R, Mendes del Castillo D, *et al.* Frequency of biotinidase gene variants and incidence of biotinidase deficiency in the Newborn Screening Program in Minas Gerais, Brazil. *J Med Screen* 2020;27(3):115-20.
<https://dx.doi.org/10.1177/0969141319892298>
56. Mohamed S, Elsheikh W, Al-Aqeel AI, Alhashem AM, Alodaib A, Alahaideb L, *et al.* Incidence of newborn screening disorders among 56632 infants in Central Saudi Arabia. A 6-year study. *Saudi medical journal* 2020;41(7):703-8.
<https://dx.doi.org/10.15537/smj.2020.7.25147>
57. Banque nationale de données maladies rares. Nombre de cas par maladie rare dans la BNDMR [En ligne]. Paris: Ministère de la Santé et de la Prévention; 2024.
<https://www.bndmr.fr/publications/nombre-de-cas-par-mr/>
58. Heard GS, Secor McVoy JR, Wolf B. A screening method for biotinidase deficiency in newborns. *Clin Chem* 1984;30(1):125-7.
<https://dx.doi.org/10.1093/clinchem/30.1.125>
59. Strovel ET, Cowan TM, Scott AI, Wolf B. Laboratory diagnosis of biotinidase deficiency, 2017 update: a technical standard and guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 2017;19(10).
<https://dx.doi.org/10.1038/gim.2017.84>
60. Iseri-Erten SO, Dikmen ZG, Ulusu NN. Comparison of spectrophotometric and fluorimetric methods in evaluation of biotinidase deficiency. *J Med Biochem* 2016;35(2):123-9.
<https://dx.doi.org/10.1515/jomb-2016-0004>
61. Hong X, Sadilek M, Gelb MH. A highly multiplexed biochemical assay for analytes in dried blood spots: application to newborn screening and diagnosis of lysosomal storage disorders and other inborn errors of metabolism. *Genet Med* 2020;22(7):1262-8.
<https://dx.doi.org/10.1038/s41436-020-0790-9>
62. Wolf B. First microdeletion involving only the biotinidase gene that can cause biotinidase deficiency: a lesson for clinical practice. *Mol Genet Metab Rep* 2016;6:74-6.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2016.02.006>
63. Senanayake DN, Jasinge EA, Pindolia K, Wanigasinghe J, Monaghan K, Suchy SF, *et al.* First contiguous gene deletion causing biotinidase deficiency: the enzyme deficiency in three Sri Lankan children. *Mol Genet Metab Rep* 2015;2:81-4.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2015.01.005>

64. Semeraro D, Verrocchio S, Di Dalmazi G, Rossi C, Pieragostino D, Cicalini I, *et al.* High incidence of partial biotinidase deficiency in the first 3 years of a regional newborn screening program in Italy. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(13).
<https://dx.doi.org/10.3390/ijerph19138141>
65. Hong X, Kumar AB, Ronald Scott C, Gelb MH. Multiplex tandem mass spectrometry assay for newborn screening of X-linked adrenoleukodystrophy, biotinidase deficiency, and galactosemia with flexibility to assay other enzyme assays and biomarkers. *Mol Genet Metab* 2018;124(2):101-8.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.03.012>
66. Gelb M. Development of a novel 24-plex newborn screening assay. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* 2017;5:29.
<https://dx.doi.org/10.1177/2326409817722292>
67. Ahmed S, Ni M, Deberardinis R, Habib A, Akbar F, Afroze B. Clinico-Pathological and Molecular Spectrum of Biotinidase Deficiency-Experience from a Lower Middle-Income Country. *Clin Lab* 2021;67(6).
<https://dx.doi.org/10.7754/Clin.Lab.2020.200937>
68. Borsatto T, Sperb-Ludwig F, Lima SE, MR SC, PA SF, S. Camelo J J, *et al.* Biotinidase deficiency: genotype-biochemical phenotype association in Brazilian patients. *PLoS ONE* 2017;12(5):e0177503.
<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0177503>
69. Akgun A, Sen A, Onal H. Clinical, biochemical and genotypical characteristics in biotinidase deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2021;34(11):1425-33.
<https://dx.doi.org/10.1515/jpem-2021-0242>
70. Bozduman Çelebi S, Akdağ B, Cimbar H, Dağ C, Topal F, Noyan B, Önal H. Developmental outcomes of children with biotinidase deficiency and the psychological state of their parents. *Eur J Pediatr* 2025;184(3):236.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00431-025-06066-z>
71. Zengin Akkus P, Ciki K, Mete Yesil A, Ilter Bahadur E, Karahan S, Ozmert EN, Sivri S. Developmental and behavioral outcomes of preschool-aged children with biotinidase deficiency identified by newborn screening. *Eur J Pediatr* 2021;180(1):217-24.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00431-020-03740-2>
72. Cao AA, M. BM, S. LM, M. RA, and Rashidi V. Biotinidase deficiency induced optic neuropathy: a case report and literature review. *Neuro-Ophthalmology* 2025;49(3):224-31.
<https://dx.doi.org/10.1080/01658107.2024.2424209>
73. Division of Biochemistry Metabolism, Medical Genetics Branch, Chinese Medical Association, Division of Genetics Metabolism, Child Diseases Health Care Branch, Chinese Association for Maternal Child Health, *et al.* Expert consensus on screening, diagnosis and treatment of multiple carboxylase deficiency. *Journal of Zhejiang University. Medical sciences* 2022;51(1):129-35.
<https://dx.doi.org/10.3724/zdxbyxb-2022-0164>
74. Wolf B. Why screen newborns for profound and partial biotinidase deficiency? *Mol Genet Metab* 2015;114(3):382-7.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.01.003>
75. Wolf B. Successful outcomes of older adolescents and adults with profound biotinidase deficiency identified by newborn screening. *Genet Med* 2017;19(4):396-402.
<https://dx.doi.org/10.1038/gim.2016.135>
76. Müller-Felber W, Blaschek A, Schwartz O, Gläser D, Nennstiel U, Brockow I, *et al.* Newbornscreening SMA. From pilot project to nationwide screening in Germany. *J Neuromuscul Dis* 2023;10(1):55-65.
<https://dx.doi.org/10.3233/jnd-221577>
77. Castilla-Rodríguez I, Vallejo-Torres L, Couce ML, Valcárcel-Nazco C, Mar J, Serrano-

Aguilar P. Cost-effectiveness methods and newborn screening assessment. Dans: Posada de la Paz Manuel, Taruscio Domenica, Groft Stephen C., ed. *Rare Diseases Epidemiology*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 267-81.

78. Carroll AE, Downs SM. Comprehensive Cost-Utility Analysis of Newborn Screening Strategies. *Pediatrics* 2006;117(Supplement_3):S287-S95.
<https://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-2633H>

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

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

81. Çelik M, Akdeniz O, Ozbek MN, Kirbiyik O. Neonatal classic galactosemia—diagnosis, clinical profile and molecular characteristics in unscreened Turkish population. *J Trop Pediatr* 2022;68(6):fmac098.
<https://dx.doi.org/10.1093/tropej/fmac098>

82. Berry GT. Classic galactosemia and clinical variant galactosemia. Updated 2021. Dans: MP Adam, J Feldman, GM Mirzaa, ed. *GeneReviews*. Seattle: University of Washington; 2000.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1518/>

83. Kotb MA, Mansour L, Shamma RA. Screening for galactosemia: is there a place for it? *Int J Gen Med* 2019;12:193-205.
<https://dx.doi.org/10.2147/IJGM.S180706>

84. Welling L, Bernstein LE, Berry GT, Burlina AB, Eyskens F, Gautschi M, *et al*. International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. *J Inherit Metab Dis* 2017;40(2):171-6.

<https://dx.doi.org/10.1007/s10545-016-9990-5>

85. Hennermann JB, Schadewaldt P, Vetter B, Shin YS, Mönch E, Klein J. Features and outcome of galactokinase deficiency in children diagnosed by newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2011;34(2):399-407.
<https://dx.doi.org/10.1007/s10545-010-9270-8>

86. Janzen N, Illsinger S, Meyer U, Shin YS, Sander J, Lücke T, Das AM. Early Cataract Formation Due to Galactokinase Deficiency: Impact of Newborn Screening. *Arch Med Res* 2011;42(7):608-12.
<https://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2011.11.004>

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

88. Mikami-Saito Y, Wada Y, Arai-Ichinoi N, Nakajima Y, Suzuki-Ajihara S, Murayama K, *et al*. Phenotypic and genetic spectra of galactose mutarotase deficiency: a nationwide survey conducted in Japan. *Genet Med* 2024;26(8):101165.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.gim.2024.101165>

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

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

91. Papachristoforou R, Petrou PP, Sawyer H, Williams M, Drousiotou A. Classic galactosaemia in the Greek Cypriot population:

an epidemiological and molecular study. *Ann Hum Genet* 2019;83(5):291-8.

<https://dx.doi.org/10.1111/ahg.12318>

92. Stettner NM, Cutler DJ, Fridovich-Keil JL. Racial and ethnic diversity of classic and clinical variant galactosemia in the United States. *Mol Genet Metab* 2023;138(4):107542.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.107542>

93. Iwasawa S, Kikuchi A, Wada Y, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Tamiya G, Kure S. The prevalence of GALM mutations that cause galactosemia: a database of functionally evaluated variants. *Mol Genet Metab* 2019;126(4):362-7.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.01.018>

94. van Konijnenburg E, Radenkovic S, Koop K, Prinsen H, de Sain-van der Velden M. Rethinking newborn screening: a case of GALM deficiency. *Int J Neonatal Screen* 2025;11(2).

<https://dx.doi.org/10.3390/ijns11020025>

95. Cantley NWP, Barski R, Kemp H, Hogg SL, Wu HY, Bowron A, *et al.* Incidental Detection of Classical Galactosemia through Newborn Screening for Phenylketonuria: A 10-Year Retrospective Audit to Determine the Efficacy of This Approach. *International Journal of Neonatal Screening* 2024;10(1).

<https://dx.doi.org/10.3390/ijns10010002>

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

<https://dx.doi.org/10.1093/braincomms/fcaa006>

97. Hoang SC, Blumenschein P, Lilley M, Olshaski L, Bruce A, Wright NAM, *et al.* Secondary reporting of G6PD deficiency on newborn screening. *International Journal of Neonatal Screening* 2023;9(2).

<https://dx.doi.org/10.3390/ijns9020018>

98. Bernhardt I, Glamuzina E, Ryder B, Knoll D, Heather N, De Hora M, *et al.* The risk of classical galactosaemia in newborns with borderline galactose metabolites on newborn screening. *JIMD Reports* 2023;64(2):180-6.

<https://dx.doi.org/10.1002/jmd2.12339>

99. Naseri R, Beyzaei Z, Geramizadeh B. Introduction of a Novel Cut-off in Newborn Screening of Galactosemia; A Cohort Study. *Iranian Journal of Pediatrics* 2024;In Press.

<https://dx.doi.org/10.5812/ijp-142691>

100. Varela-Lema L, Paz-Valinas L, Atienza-Merino G, Zubizarreta-Alberdi R, Villares RV, López-García M. Appropriateness of newborn screening for classic galactosaemia: a systematic review. *J Inherit Metab Dis* 2016;39(5):633-49.

<https://dx.doi.org/10.1007/s10545-016-9936-y>

101. Centre fédéral d'expertise des soins de santé. Multi criteria decision analysis to select priority diseases for newborn blood screening. KCE REPORT 267S. Brussels: KCE; 2016.

https://kce.fgov.be/sites/default/files/2021-11/KCE_267_S_Newborn_blood_screening_1.pdf

102. Jumbo-Lucioni PP, Garber K, Kiel J, Baric I, Berry GT, Bosch A, *et al.* Diversity of approaches to classic galactosemia around the world: a comparison of diagnosis, intervention, and outcomes. *J Inherit Metab Dis* 2012;35(6):1037-49.

<https://dx.doi.org/10.1007/s10545-012-9477-y>

103. Newborn Screening Ontario. Galactosemia [En ligne]. Ottawa: Children's Hospital of Eastern Ontario; 2024.

<https://www.newbornscreening.on.ca/en/result/s/screen-positive-results/disease-information/galactosemia/#:~:text=In%20Ontario%2C%20a%20heel%20prick,25%20treatable%20diseases%2C%20including%20galactosemia.>

104. Ohlsson A, Guthenberg C, von Döbeln U. Galactosemia screening with low false-positive recall rate: the Swedish experience. Dans:

105. Health Resources and Services Administration. Classic galactosemia [En ligne]. Rockville: HRSA; 2024.
<https://newbornscreening.hrsa.gov/conditions/classic-galactosemia>
106. Cohen AS, Baurek M, Lund AM, Duno M, Hougaard DM. Including classical galactosaemia in the expanded newborn screening panel using tandem mass spectrometry for galactose-1-phosphate. *Int J Neonatal Screen* 2019;5(2):19.
<https://dx.doi.org/10.3390/ijns5020019>
107. Li Y, Ptolemy AS, Harmonay L, Kellogg M, Berry GT. Quantification of galactose-1-phosphate uridylyltransferase enzyme activity by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2010;56(5):772-80.
<https://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2009.140459>
108. Welling L, Boelen A, Derks TGJ, Schielen PCJ, de Vries M, Williams M, *et al.* Nine years of newborn screening for classical galactosemia in the Netherlands: effectiveness of screening methods, and identification of patients with previously unreported phenotypes. *Mol Genet Metab* 2017;120(3):223-8.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.12.012>
109. Pereira D, Loftus E, Thompson CE, Boyle F, McNulty J, Boruah R, *et al.* Clinical and developmental outcomes after 50 years of newborn bloodspot screening for classical galactosaemia in the Republic of Ireland. *JIMD Reports* 2025;66(3):e70022.
<https://dx.doi.org/10.1002/jmd2.70022>
110. Teke Kisa P, Kose M, Unal O, Er E, Hismi BO, Bulbul FS, *et al.* Clinical and molecular characteristics and time of diagnosis of patients with classical galactosemia in an unscreened population in Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2019;32(7):675-81.
<https://dx.doi.org/10.1515/jpem-2018-0457>
111. Health Resources and Services Administration. Classic galactosemia [En ligne]. Rockville: HRSA; 2025.
<https://newbornscreening.hrsa.gov/conditions/classic-galactosemia>
112. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Fiche synthèse. Pertinence d'élargir le programme de dépistage néonatal sanguin au Québec. Québec: INESSS; 2020.
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Genetique/FicheSynthese_GALT.pdf
113. Freer DE, Ficicioglu C, Finegold D. Newborn screening for galactosemia: a review of 5 years of data and audit of a revised reporting approach. *Clin Chem* 2010;56(3):437-44.
<https://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2009.135947>
114. Porta F, Pagliardini S, Pagliardini V, Ponzone A, Spada M. Newborn screening for galactosemia: a 30-year single center experience. *World J Pediatr* 2015;11(2):160-4.
<https://dx.doi.org/10.1007/s12519-015-0017-3>
115. Kommalur A, Devadas S, Kariyappa M, Sabapathy S, Benakappa A, Gagandeep V, *et al.* Newborn screening for five conditions in a tertiary care government hospital in Bengaluru, South India-Three years experience. *J Trop Pediatr* 2020;66(3):284-9.
<https://dx.doi.org/10.1093/tropej/fmz067>
116. Succio M, Sacchettini R, Rossi A, Parenti G, Ruoppolo M. Galactosemia: biochemistry, molecular genetics, newborn screening, and treatment. *Biomolecules* 2022;12(7).
<https://dx.doi.org/10.3390/biom12070968>
117. Coelho AI, Rubio-Gozalbo ME, Vicente JB, Rivera I. Sweet and sour: an update on classic galactosemia. *J Inherit Metab Dis* 2017;40(3):325-42.
<https://dx.doi.org/10.1007/s10545-017-0029-3>

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

<https://dx.doi.org/10.1007/s10545-017-0067-x>

119. Rubio-Gozalbo ME, Haskovic M, Bosch AM, Burnyte B, Coelho AI, Cassiman D, *et al.* The natural history of classic galactosemia: lessons from the GalNet registry. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14(1):86.

<https://dx.doi.org/10.1186/s13023-019-1047-z>

120. Smith NH, Garrett OS, Hendrickson E, Druss JJ, Fridovich-Keil JL. Patterns of penetrance and expressivity of long-term outcomes in classic galactosemia. *J Inherit Metab Dis* 2025;48(3):e70020.

<https://dx.doi.org/10.1002/jimd.70020>

121. Garrett OS, Druss JJ, Vos EN, Fu Y-TD, Lucia S, Greenstein PE, *et al.* Health and well-being of maturing adults with classic galactosemia. *J Inherit Metab Dis* 2025;48(1):e12786.

<https://dx.doi.org/10.1002/jimd.12786>

122. Armstrong-Heimsoth A, Monroe A, Cupp C, Potter N, VanDam M, Peter B. Motor Milestones: sensory motor trends of young children with classic galactosemia. *Journal of Occupational Therapy, Schools, & Early Intervention* 2024;17(2):216-27.

<https://dx.doi.org/10.1080/19411243.2023.2192206>

123. Randall JA, Sutter C, Wang S, Bailey E, Raither L, Perfetti R, *et al.* Qualitative interviews with adults with classic galactosemia and their caregivers: disease burden and challenges with daily living. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1):138.

<https://dx.doi.org/10.1186/s13023-022-02287-9>

124. Hermans ME, Geurtsen GJ, Hollak CEM, Janssen MCH, Langendonk JG, Merckelbach

VLV, *et al.* Social cognition, emotion regulation and social competence in classical galactosemia patients without intellectual disability. *Acta Neuropsychiatrica* 2024;36(6):378-89.

<https://dx.doi.org/10.1017/neu.2023.61>

125. Randall JA, Sutter C, Raither L, Wang S, Bailey E, Perfetti R, *et al.* Understanding the patient experience of classic galactosemia in pediatric and adult patients: increased disease burden, challenges with daily living, and how they evolve over time. *Journal of Patient-Reported Outcomes* 2023;7(1):95.

<https://dx.doi.org/10.1186/s41687-023-00635-2>

126. Bry C, Propice K, Bourgin J, Métral M. Social cognition, psychosocial development and well-being in galactosemia. *Orphanet J Rare Dis* 2024;19(1):325.

<https://dx.doi.org/10.1186/s13023-024-03335-2>

127. Welling L, Meester-Delver A, Derks TG, Janssen MCH, Hollak CEM, de Vries M, Bosch AM. The need for additional care in patients with classical galactosaemia. *Disabil Rehabil* 2019;41(22):2663-8.

<https://dx.doi.org/10.1080/09638288.2018.1475514>

128. Kuiper A, Grünewald S, Murphy E, Coenen MA, Eggink H, Zutt R, *et al.* Movement disorders and nonmotor neuropsychological symptoms in children and adults with classical galactosemia. *J Inherit Metab Dis* 2019;42(3):451-8.

<https://dx.doi.org/10.1002/jimd.12054>

129. Hermans ME, van Oers HA, Geurtsen GJ, Haverman L, Hollak CEM, Rubio-Gozalbo ME, Bosch AM. The challenges of classical galactosemia: HRQoL in pediatric and adult patients. *Orphanet J Rare Dis* 2023;18(1):135.

<https://dx.doi.org/10.1186/s13023-023-02749-8>

130. Vallejo-Torres L, Castilla I, Couce ML, Perez-Cerda C, Martin-Hernandez E, Pineda M, *et al.* Cost-effectiveness analysis of a

national newborn screening program for biotinidase deficiency. *Pediatrics* 2015;136(2):e424-32.
<https://dx.doi.org/10.1542/peds.2014-3399>

131. Schoos R, Verloes A, Bourguignon J, Koulischer L. Les programmes de dépistage systématique en néonatalogie. Aspects pharmaco-économiques *Rev Med Liege* 1998;53(5):311-5.

132. Institute of Health Economics. Newborn Blood Spot Screening for Galactosemia, Tyrosinemia Type I, Homocystinuria, Sickle Cell Anemia, Sickle Cell/Beta-Thalassemia, Sickle Cell/Hemoglobin C Disease and Severe Combined Immunodeficiency: Costs and Cost Analysis. Edmonton: IHE; 2016.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493557/>

133. Camelo JS, Jr., Fernandes MI, Maciel LM, Scrideli CA, Santos JL, Camargo AS, Jr., *et al.* Galactosaemia in a Brazilian population: high

incidence and cost-benefit analysis. *J Inherit Metab Dis* 2009;32 Suppl 1:S141-9.
<https://dx.doi.org/10.1007/s10545-009-1112-1>

134. Hatam N, Askarian M, Shirvani S, Siavashi E. Neonatal Screening: Cost-utility Analysis for Galactosemia. *Iran J Public Health* 2017;46(1):112-9.

135. Centre national de coordination du dépistage néonatal. Programme national du dépistage néonatal. Rapport d'activité. Tours: CNCDN; 2023.
https://depistage-neonatal.fr/wp-content/uploads/2025/03/Rapport-Activite-2023_vf_20250310.pdf

136. Wilson JMG, Jungner G, World Health Organization. Principles and practice of screening for disease. Public health papers n°34. Geneva: WHO; 1968.
https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/37650/WHO_PHP_34.pdf?sequence=17

Participants

Groupe de travail

Jean-Baptiste ARNOUX, pédiatrie, centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, Paris

Emmanuelle BRAVO-GALA, représentante d'usagers du système de santé, Bagnolet

Caroline MOREAU, biochimie et toxicologie, centre régional de dépistage néonatal, Rennes

Karine MENTION MULLIEZ, pédiatrie, centre régional de dépistage néonatal, Lille

Laetitia VAN NOOLEN, biochimie hormonale métabolique et nutritionnelle, et immuno-analyse Grenoble

Clément PONTOIZEAU, biochimie métabolique, Paris

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Abréviations et acronymes

ALD	Affection longue durée
BIOT	Déficiência en biotinidase
CF	Mucoviscidose
CHU	Centre hospitalier universitaire
CNAMTS	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
CNCDN	Centre national de coordination du dépistage néonatal
CRDN	Centres régionaux de dépistage néonatal
CRM	Centre régional pour les maladies rares
CUD	Déficit d'absorption de la carnitine
DGS	Direction générale de la Santé
DICS	Déficits immunitaires combinés sévères
DNN	Dépistage néonatal
DPI	Diagnostic pré-implantatoire
DPN	Dépistage post-natal
FN	Faux négatif
FP	Faux positif
GA1	Acidurie glutarique de type 1
GALT	Galactose-1-phosphate uridylyltransférase ou forme classique de la galactosémie
GT	Groupe de travail
HAS	Haute Autorité de santé
HbS	Drépanocytose
HC	Hypothyroïdie congénitale
HCS	Hyperplasie congénitale des surrénales
HCY	Homocystinurie
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IVA	Acidurie isovalérique
LCHAD	Déficit en hydroxyacyl CoA déshydrogénase à longue chaîne
MCAD	Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaînes moyennes
MFM	Mesure de la fonction motrice
MPR	Médecine physique et de réadaptation
MS/MS	Spectrométrie de masse en tandem
MSUD	Leucine
PCU	Phénylcétonurie
PNMR	Plan national maladies rares (dernière version étant PNMR4)
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire

SESPEV	Service d'évaluation en santé publique et évaluation des vaccins
TGAL	Galactose total
TYR1	Tyrosinémie de type 1
VN	Vrai négatif
VP	Vrai positif
VPP	Valeur prédictive positive

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

