

## Fiche synthèse

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

### DÉFICIT EN BIOTINIDASE (BIOT)

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
<b>1. La maladie : acidurie organique</b>	
Importance de la maladie (gravité et incidence)	<p>Trouble du métabolisme de la biotine, qui empêche de recycler la biotine, une vitamine hydrosoluble du complexe B.</p> <p><b>Gravité</b> Les systèmes les plus affectés sont le système nerveux central (convulsions myocloniques, hypotonie) et la peau (dermatite atopique ou séborrhéique, alopecie partielle ou complète, conjonctivites).</p> <p><b>Incidence</b> Au Québec, on connaît 2 ou 3 cas de déficit partiel et 1 cas de déficit profond (adulte). Il n'y a pas de données MED-ECHO disponibles pour le BIOT seulement. Ontario : 6 cas ont été confirmés sur une période de 6 ans entre 2006 et 2011 (<math>\pm</math> 145 000 naissances par année)[Dépistage des nouveau-nés de l'Ontario, 2012]. Aux É.-U. en 2007-2008 [Cowan <i>et al.</i>, 2010] : Déficit profond : 1/80 000 Déficit partiel : entre 1/31 000 et 1/40 000 Dans le monde, jusqu'en 1990, après 8,5 millions de nouveau-nés testés [Wolf, 2010] : Déficits profond (&lt; 10 % d'activité enzymatique) : 1/112 000 Déficits partiel (de 10 % à 30 % d'activité enzymatique) : 1/129 000</p> <p><b>Populations particulières</b> En Californie : personnes d'origine hispanique : 1/73 629 [Cowan <i>et al.</i>, 2012] Au Minnesota : incidence plus élevée chez les Somaliens [Sarafoglou <i>et al.</i>, 2009]</p>

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
	<p>En Hongrie : Laszlo et ses collègues [2003] rapportent une série de 58 enfants chez qui on a dépisté la maladie, dont 11 avec un déficit enzymatique profond, tous asymptomatiques sous traitement. Incidence de 1/18 700 [Milankovics <i>et al.</i>, 2010]</p> <p>Au Brésil, Neto et ses collègues [2004] rapportent une incidence de 1/9000.</p>
Épidémiologie (variantes et maladies bénignes associées), évolution naturelle (état de latence et état symptomatique) et détectabilité de la maladie	<p>Les symptômes peuvent commencer très tôt, pendant la première semaine de vie ou beaucoup plus tard, jusqu'à 10 ans. Toutefois, la plupart des enfants ont des symptômes entre 3 et 6 mois d'âge.</p> <p>Des cas d'adultes avec des déficits profonds en biotinidase (&lt; 10 % d'activité enzymatique), asymptomatiques sans traitement, ont été décrits. Ces adultes ont reçu un diagnostic après le dépistage néonatal d'un de leurs enfants. L'explication de ces cas est encore inconnue.</p> <p>Dans le cas de convulsions réfractaires en situation postnatale, plusieurs centres donnent directement de la biotine en attendant le diagnostic. Quelques experts mentionnent que le dépistage permettrait de réduire le nombre des tests diagnostiques différentiels des convulsions réfractaires (errance diagnostique).</p>
<b>2. Le test de dépistage</b>	
Performance du test (faux négatifs et faux positifs) et disponibilité du résultat en temps opportun	<p><b>Test de 1<sup>re</sup> intention</b> : mesure de l'activité enzymatique par un test colorimétrique ou fluorimétrique semi-quantitatif (trousse Perkin Elmer). Les appareils nécessaires pour effectuer ce test sont déjà disponibles au Québec. Il faut seulement acheter les trouses.</p> <p><b>Dépistage concomitant</b> : aucun.</p> <p><b>Faux positifs (FP)</b> : le Danemark dépiste uniquement le déficit profond et obtient une proportion de résultats FP de 5,0 par 100 000 nouveau-nés [Lund <i>et al.</i>, 2012].</p> <p>En Nouvelle-Angleterre, on a obtenu une proportion de 0,1 FP (envoyés en centre de soins tertiaire) par 100 000 nouveau-nés testés (21,4 FP par 100 000 nouveau-nés si on considère tous les tests positifs); on ne mentionne pas si l'on cherchait à dépister le déficit profond uniquement ou le déficit partiel également [Comeau <i>et al.</i>, 2004].</p> <p>En Grèce, la proportion de FP est de 26,7 par 100 000 nouveau-nés; il semble que le nombre de FP soit celui obtenu avant la prise d'un second échantillon sanguin [Loukas <i>et al.</i>, 2010]. En Grèce, l'utilisation du seuil de positivité proposé par le fabricant de la trousse Perkin Elmer sans répétition préalable du test en cas de résultat positif a entraîné une proportion substantielle de résultats FP, soit 338 par 100 000 [Thodi <i>et al.</i>, 2011] (voir tableau annexé).</p> <p>Selon Cowan et ses collaborateurs [2010], la moitié des FP pourraient être causés par la prématurité, et la plupart des autres par la mauvaise manipulation de l'échantillon (séchage, exposition excessive à la chaleur et [ou] à l'humidité).</p>

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
	<p><b>Faux négatifs (FN)</b> : aucun cas n'a été rapporté.</p> <p><b>Temps opportun</b> : dans l'étude danoise, les 3 cas de déficit profond détectés étaient asymptomatiques au moment où le diagnostic a été établi [Lund <i>et al.</i>, 2012].</p>
Investigation diagnostique	<p>Mesure quantitative de l'activité enzymatique dans un échantillon de sang.</p> <p>Cowan et ses collègues [2010] ont publié des lignes directrices concernant le diagnostic du BIOT.</p>
<b>3. Le traitement</b>	
Nature et efficacité du traitement ou de l'intervention	<p><b>Nature du traitement</b> Il existe un traitement efficace et peu coûteux avec des suppléments de vitamine B (biotine). Il s'agit d'un traitement à vie [Wolf, 2000].</p> <p><b>Efficacité du traitement</b> Le traitement précoce est essentiel.</p> <p>Sans traitement, la maladie a des conséquences graves, y inclus convulsions, retard de développement et surdité neurosensorielle et elle peut entraîner le décès. Lorsque les symptômes sont présents, la plupart ne sont pas réversibles avec le traitement, surtout les symptômes neurologiques [Kaye <i>et al.</i>, 2006b; Kaye <i>et al.</i>, 2006a].</p>
Disponibilité de lignes directrices fondées sur les données probantes	Non
<b>4. Information tirée de programmes de dépistage</b>	
	<p>Tous les programmes de dépistage aux É.-U. et ceux de plus de 30 autres pays dans le monde incluent le déficit en biotinidase.</p> <p>Lund et ses collaborateurs [2012] rapportent les résultats du programme de dépistage danois. Le dépistage du BIOT a commencé en 2009 (140 565 nouveau-nés testés) et il y a eu 3 cas de BIOT confirmés. Aucun n'avait développé des séquelles au moment du dernier suivi.</p> <p>En Autriche, Möslinger et ses collègues [2003] rapportent le devenir de 22 cas de BIOT dépistés avec le BIOT dont 21 déficits enzymatiques profonds. Avec le traitement précoce et l'observance, tous ont un développement normal, même après une crise métabolique (un cas). Les enfants avec un traitement sub-optimal ont un QI plus bas que ceux qui sont traités adéquatement.</p>

RUBRIQUE	DONNÉES SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELLES
	<p>Weber et ses collègues [2004] rapportent les résultats du suivi de 37 enfants ayant un déficit profond en biotinidase, en Europe, dont 25 cas de BIOT qui ont été dépistés et 12 cas qui ont reçu un diagnostic en raison de symptômes cliniques. Quelques résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La plupart des enfants avec un retard de développement sont ceux dont l'activité enzymatique est &lt; 1 % et dont la maladie n'a pas été dépistée</li> <li>- Les 4 enfants qui ont eu une atrophie optique persistante ont une activité enzymatique &lt; 1 % et la maladie n'avait pas été dépistée</li> <li>- Les cas non dépistés ont un risque plus élevé de problèmes visuels (<math>p &lt; 0,001</math>) et auditifs (<math>p = 0,004</math>).</li> </ul>

Abréviations : BIOT : déficit en biotinidase; FN : faux négatif; FP : faux positif; p : valeur de  $p$ ; QI : quotient intellectuel.

## Performance du dosage de l'activité enzymatique de la biotinidase pour le dépistage du déficit en biotinidase (BIOT)

ÉTUDE (PAYS)	NOMBRE DE NOUVEAUX-NÉS	MALADIE RECHERCHÉE	TEST UTILISÉ	NOMBRE DE CAS DE BIOT DÉTECTÉS	NOMBRE DE RÉSULTATS FAUX POSITIFS	NOMBRE DE FAUX POSITIFS (n/100 000)
Lund <i>et al.</i> , 2012 (Danemark)	140 565	BIOT profond*	Fluorimétrie (Neonatal Biotinidase kit™, Perkin Elmer)	3 BIOT profond	7	5,0
Thodi <i>et al.</i> , 2011 (Grèce)	18 954	BIOT profond et partiel <sup>†</sup>	Fluorimétrie (Delfia® Biotinidase kit, Perkin Elmer)	5 BIOT partiel	64 <sup>‡</sup>	337,7
Loukas <i>et al.</i> , 2010 (Grèce)	45 000	BIOT profond et partiel	Colorimétrie ou fluorimétrie (Delfia® Biotinidase kit, Perkin Elmer) <sup>§</sup>	6 BIOT (1 profond et 5 partiel)	12 <sup>  </sup>	26,7
Comeau <i>et al.</i> , 2004 (É.-U.)	415 247	n. s.	n. s.	10 BIOT	4 (89) <sup>¶</sup>	0,1 (21,4) <sup>¶</sup>

Abréviations : BIOT : déficit en biotinidase; n. s.: non spécifié.

**Note** : Le nombre de faux positifs (n/100 000) fait référence au nombre de résultats faux positifs par 100 000 nouveau-nés testés. Aucun résultat faux négatif n'a été rapporté. Un déficit profond correspond à < 10 % de l'activité enzymatique normale et un déficit partiel représente de 10 à 30 % de l'activité normale.

\* Période du dépistage de février 2009 à mars 2011. Le test était considéré comme positif si l'activité enzymatique était < 10 % de l'activité normale. Selon l'algorithme valide à la fin de l'étude, il semble que le test ait été répété lorsque l'activité enzymatique était < 20 % de l'activité normale.

† L'objectif de l'étude était de déterminer les mutations du gène de la maladie (BIOT profond et partiel) présentes dans la population grecque et de développer un test rapide de PCR en temps réel pour ces mutations, lequel pourra être utilisé comme test de 2<sup>e</sup> intention. Le seuil de positivité utilisé est celui proposé par le fabricant et indiquant la présence possible d'un déficit en biotinidase profond ou partiel.

‡ Y compris 26 porteurs d'une mutation de la maladie (BIOT profond ou partiel) sur un seul allèle.

§ Période du dépistage de juillet 2007 à décembre 2009. En février 2009, la méthode colorimétrique a été remplacée par un test fluoroimmunologique semi-quantitatif.

|| Il semble s'agir du nombre de résultats faux positifs avant que le test soit répété sur un second échantillon sanguin.

¶ Sur 415 247 nouveau-nés, 99 ont obtenu un résultat positif au test initial, pour lesquels le médecin traitant a dû être avisé. De ceux-ci, 14 ont été envoyés dans un centre de soins tertiaires, dont 4 qui ne présentaient pas la maladie.

**Apparition des symptômes par rapport à l'obtention du résultat du test de dépistage ou du diagnostic du déficit en biotinidase (BIOT)**

<b>ÉTUDE (PAYS)</b>	<b>NOMBRE DE CAS DÉTECTÉS</b>	<b>SYMPTOMATIQUES AVANT LE RÉSULTAT DU TEST</b>	<b>SYMPTOMATIQUES AU MOMENT DU DIAGNOSTIC</b>
<b>Lund <i>et al.</i>, 2012 (Danemark)</b>	3 BIOT profond	0/3	0/3

Abréviation : BIOT : déficit en biotinidase.

## RÉFÉRENCES

- Comeau AM, Larson C, Eaton RB. Integration of new genetic diseases into statewide newborn screening: New England experience. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004;125C(1):35-41.
- Cowan TM, Kazerouni NN, Dharajiya N, Lorey F, Roberson M, Hodgkinson C, Schrijver I. Increased incidence of profound biotinidase deficiency among Hispanic newborns in California. *Mol Genet Metab* 2012;106(4):485-7.
- Cowan TM, Blitzer MG, Wolf B. Technical standards and guidelines for the diagnosis of biotinidase deficiency. *Genet Med* 2010;12(7):464-70.
- Dépistage des nouveau-nés de l'Ontario. Annual report to the Newborn and Child Screening Subcommittee: Calendar year 2011. Ottawa, ON : Newborn Screening Ontario / Dépistage des nouveau-nés de l'Ontario; 2012.
- Kaye CI, Accurso F, La Franchi S, Lane PA, Hope N, Sonya P, et al. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 2006a;118(3):e934-63.
- Kaye CI, Accurso F, La Franchi S, Lane PA, Northrup H, Pang S, Schaefer GB. Introduction to the newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 2006b;118(3):1304-12.
- Laszlo A, Schuler EA, Sallay E, Endreffy E, Somogyi C, Varkonyi A, et al. Neonatal screening for biotinidase deficiency in Hungary: Clinical, biochemical and molecular studies. *J Inherit Metab Dis* 2003;26(7):693-8.
- Loukas YL, Soumelas GS, Dotsikas Y, Georgiou V, Molou E, Thodi G, et al. Expanded newborn screening in Greece: 30 months of experience. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 3):341-8.
- Lund AM, Hougaard DM, Simonsen H, Andresen BS, Christensen M, Duno M, et al. Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland— Experience and development of a routine program for expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* 2012;107(3):281-93.
- Milankovics I, Nemeth 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):289-92.
- Möslinger D, Plecko B, Stockler-Ipsiroglu S. [Biotinidase deficiency - A treatable genetic disorder of biotin (vitamin H) metabolism. Symptoms and results of the Australian neonatal screening programme]. *Padiatrische Praxis* 2003;63(2):265-71 (article en allemand dont le titre original est : Biotinidasemangel - eine behandelbare genetische Erkrankung des Biotin-(Vitamin-H-)Stoffwechsels. Symptomatik und Ergebnisse des Österreichischen Neugeborenen Screenings).

Neto EC, Schulte J, Rubim R, Lewis E, DeMari J, Castilhos C, et al. Newborn screening for biotinidase deficiency in Brazil: Biochemical and molecular characterizations. *Braz J Med Biol Res* 2004;37(3):295-9.

Sarafoglou K, Bentler K, Gaviglio A, Redlinger-Grosse K, Anderson C, McCann M, et al. High incidence of profound biotinidase deficiency detected in newborn screening blood spots in the Somalian population in Minnesota. *J Inher Metab Dis* 2009;32(Suppl 1):S169-73.

Thodi G, Molou E, Georgiou V, Loukas YL, Dotsikas Y, Biti S, et al. Mutational analysis for biotinidase deficiency of a Greek patients' cohort ascertained through expanded newborn screening. *J Hum Genet* 2011;56(12):861-5.

Weber P, Scholl S, Baumgartner ER. Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: Relevance of newborn screening. *Dev Med Child Neurol* 2004;46(7):481-4.

Wolf B. Clinical issues and frequent questions about biotinidase deficiency. *Mol Genet Metab* 2010;100(1):6-13.

Wolf B. Biotinidase deficiency. Dans : Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al., réd. *GeneReviews*. Seattle, WA : University of Washington; 2000. Disponible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1322/>.