

# DÉTECTION DES MUTATIONS DU GÈNE *MEFV* POUR LE DIAGNOSTIC DE LA FIÈVRE MÉDITERRANÉENNE FAMILIALE (RÉFÉRENCE – 2014.03.03)

Avis d'évaluation

## 1 INFORMATION GÉNÉRALE

- 1.1 **Demandeur** : Hôpital général juif de Montréal
- 1.2 **Date de transmission de l'avis au ministre** : 23 décembre 2015
- 1.3 **Date de publication de l'avis** : 22 février 2016

### Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information déposée par le demandeur ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS.

### Conflit d'intérêts

Le D<sup>r</sup> David Rosenblatt n'a pas participé aux délibérations et il s'est retiré au moment de formuler la recommandation.

## 2 ANALYSE ET TECHNIQUE ÉVALUÉE

### 2.1 Nom de l'analyse

L'analyse consiste en une réaction en chaîne de la polymérase (de l'anglais *polymerase chain reaction* ou PCR) multiplex suivie d'une extension d'amorce spécifique à l'allèle (de l'anglais *allele specific primer extension*, ASPE) utilisant la plateforme de Luminex® xTAG® pour la détection de mutations dans le gène *MEFV*.

### 2.2 Description brève de l'analyse et précisions techniques et cliniques

Ce test, adapté par le demandeur, est basé sur la technologie xTAG® de Luminex® et il comprend cinq étapes : 1) une PCR multiplex, 2) le traitement des produits PCR, 3) une ASPE multiplex, 4) l'hybridation avec les billes, et 5) la détection et l'analyse des résultats.

Brièvement, l'échantillon d'ADN génomique est soumis à une amplification simultanée des régions d'intérêt du gène *MEFV* (E148Q, M680I, M694V, M694I et V726A). Le produit de la

réaction PCR est ensuite soumise à une ASPE multiplex. L'extrémité 5' des amorces de l'ASPE est attachée à une séquence de repérage universel xTAG et chaque produit de génotypage réagit selon son génotype (séquence mutée ou sauvage). La séquence en 5' du marqueur est ensuite hybridée à la séquence anti-tag complémentaire couplée à un jeu de microbilles. La réaction est finalement incubée avec le conjugué streptavidine-r-phycoerythrine, puis détectée par le système xMAP® de Luminex®, permettant ainsi l'analyse des résultats à l'aide d'un logiciel.

### **2.3 Modalités d'administration du test**

Cette analyse sera réalisée sur des échantillons de sang de patients chez qui un diagnostic de fièvre méditerranéenne familiale (FMF) est soupçonné. Le test sera effectué une fois tous les deux mois en fonction de la demande. Le temps de réponse est de 4 à 5 jours.

### **2.4 Société ou développeur**

Le demandeur utilise la plateforme Luminex® xTAG® (Luminex Corporation) qu'il a adaptée à la détection de certaines mutations (E148Q, M680I, M694V, M694I et V726A) du gène *MEFV*.

### **2.5 Statut d'homologation (Santé Canada, FDA)**

Ne s'applique pas.

### **2.6 Valeur pondérée : 189,06**

## **3 CONTEXTE**

### **3.1 Patients ciblés**

Les patients ciblés sont principalement des enfants qui présentent des attaques sporadiques et imprévisibles de fièvre accompagnées d'inflammation sévère et chez qui l'on soupçonne une FMF. La majorité des personnes atteintes de la FMF appartiennent à des groupes ethniques originaires de la Méditerranée, dont les juifs Séfarades, les Arméniens, les Turcs, les Nord-Africains, les Arabes, les Grecs et les Italiens [Papadopoulos *et al.*, 2008].

### **3.2 Description de la maladie visée**

La FMF est une maladie héréditaire autosomique récessive caractérisée par de brèves crises fébriles (< 3 jours) à intervalles variables, généralement accompagnées d'inflammation sévère et de douleur abdominale et, plus rarement, d'arthrite et de lésions cutanées érythémateuses. Certains éléments tels que des infections récurrentes, un stress physique ou émotionnel et le cycle menstruel peuvent déclencher des crises. L'amylose rénale, une complication sévère de la FMF, est la principale cause de mortalité associée à cette maladie [Berkun *et al.*, 2012].

Le gène *MEFV* code pour une protéine nommée pyrine (ou marénostrine) qui est principalement exprimée dans les lignées cellulaires myéloïdes. La pyrine joue un rôle dans la réponse inflammatoire ainsi que dans l'apoptose [Berkun et Eisenstein, 2014]. Plus de 300 variants de la séquence du gène *MEFV* ont été répertoriés, mais seulement 14 de ceux-ci sont fréquemment trouvés chez les patients atteints de FMF (E148Q, E167D, T267I, P369S, F479L, I591T, M680I, I692del, M694I, M694V, K695R, V726A, A744S, R761H) [Giancane *et al.*, 2015; Touitou, 2014]. Parmi ces variants, E148Q, M680I, M694V, M694I et V726A sont les mutations les plus fréquemment observées (~75 %) chez les individus porteurs originaires de la Méditerranée [Giancane *et al.*, 2015]. Par ailleurs, les mutations

du gène *MEFV* ne semblent pas être la seule cause de la FMF, puisque d'autres gènes et certains facteurs environnementaux pourraient également jouer un rôle dans le développement de la maladie [Berkun et Eisenstein, 2014; Papadopoulos *et al.*, 2008].

Le traitement prophylactique standard des patients atteints de la FMF est la colchicine. Le traitement à la colchicine prévient les crises de la FMF chez les enfants et les adultes, améliorant ainsi la qualité de vie des personnes atteintes. La colchicine semble être le seul traitement qui prévient l'amylose secondaire à la FMF. Par ailleurs, un antagoniste de l'interleukine-1 est recommandé chez les patients résistants à la colchicine [Hentgen *et al.*, 2013].

### 3.3 Nombre d'analyses anticipées et de patients visés

Le demandeur estime que la prévalence de la FMF au Québec serait inférieure à 1 %. Il prévoit réaliser près de 25 analyses par année au cours des 3 prochaines années<sup>1</sup>.

### 3.4 Spécialités médicales concernées

Médecine de famille, médecine interne, urgence, chirurgie générale, rhumatologie, gastro-entérologie, hématologie, génétique, néphrologie, pédiatrie

### 3.5 Brève description de la situation actuelle

Le diagnostic de la FMF est basé sur l'investigation clinique des symptômes de la maladie, en plus d'être suggéré par l'origine ethnique et l'historique familial du patient [Berkun et Eisenstein, 2014]. Les critères diagnostiques de la FMF de Tel Hashomer sont présentés à l'annexe A [Sohar *et al.*, 1967].

L'analyse du gène *MEFV*, complémentaire à l'examen clinique et à l'historique familial du patient, est présentement effectuée à l'extérieur du Québec, soit à l'hôpital pour enfants et femmes de Colombie-Britannique (*British Columbia Children's & Women's Hospital*) ou par la compagnie GeneDx (Gaithersburg, Maryland, États-Unis).

### 3.6 Données médico-administratives

Selon les données du MSSS, 101 analyses du gène *MEFV* ont été effectuées à l'extérieur du Québec entre 2012-2014. Parmi ces analyses, 83 ont été envoyées en Colombie-Britannique à un coût se situant entre 195 \$ et 1 100 \$ par test tandis que 18 analyses supplémentaires ont été envoyées à la compagnie GeneDx (Gaithersburg, Maryland, États-Unis) à un coût se situant entre 1 451 \$ et 2 288 \$ par test. Le tableau 1 présente un résumé des coûts associés aux analyses du gène *MEFV* réalisées hors Québec entre 2012-2014.

**Tableau 1 Analyses du gène *MEFV* réalisées hors Québec entre 2012-2014**

ANNÉE	HÔPITAL POUR ENFANTS ET FEMMES DE COLOMBIE-BRITANNIQUE			GENE DX			MONTANT GLOBAL
	VOLUME ANNUEL	COÛT UNITAIRE	COÛT TOTAL	VOLUME ANNUEL	COÛT UNITAIRE	COÛT TOTAL	
2012-2013	39	195 \$-1 100 \$	21 176 \$	14	1 451 \$-2 288 \$	30 540 \$	51 716 \$
2013-2014	44	195 \$-500 \$	19 805 \$	4	2 200 \$	8 800 \$	28 605 \$

1. Information fournie par le demandeur.

### 3.7 Brève description des avantages évoqués de l'analyse proposée

Selon le demandeur, un diagnostic précoce de la FMF permet une économie en ce qui concerne les frais de santé en plus de réduire la souffrance du patient. La colchicine est un médicament très efficace pour le traitement de la FMF, d'où l'importance d'un diagnostic sûr. La colchicine est capable d'inhiber ou d'espacer les crises dans 90 % des cas, mais aussi de prévenir ou de retarder l'apparition de complications rénales dans le deux tiers des cas<sup>2</sup>.

### 3.8 Assurance qualité

La qualité interne du test proposé est assurée par l'utilisation des mêmes contrôles positifs et négatifs lors de chaque analyse, permettant ainsi d'observer la reproductibilité des résultats. Le demandeur mentionne également que la validation externe est effectuée, sans toutefois donner davantage de détails<sup>3</sup>.

### 3.9 Remplacement d'un autre test

Cette analyse ne remplace aucune procédure inscrite au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*.

## 4 DONNÉES PROBANTES

### 4.1 Valeur diagnostique

Une méta-analyse de Papadopoulos et ses collègues [2008] a été réalisée à partir de 17 études, publiées entre 2001 et 2008, décrivant la fréquence des mutations observées du gène *MEFV* dans 14 populations d'origine méditerranéenne. Cette méta-analyse est basée sur l'évaluation de 16 726 chromosomes de patients atteints de la FMF (11 830 chromosomes) et de sujets sains (4 896 chromosomes). Au moins une mutation du gène *MEFV* a été observée sur 71,2 % (8 420/11 830) des chromosomes de patients atteints de la FMF tandis que 28,8 % des chromosomes présentaient une variation de signification inconnue ou ne subissaient aucune mutation. Les mutations les plus fréquemment observées chez les patients atteints de la FMF étaient M694V (39,6 %), V726A (13,9 %), M680I (11,4 %), E148Q (3,4 %) et M694I (2,9 %), toutes visées par la présente demande (tableau 2). Lorsque les patients atteints de la FMF et les sujets sains ont été testés selon leur statut de porteur d'une mutation du gène *MEFV* :

- le risque relatif global était de 3,372 (IC 95 % : 3,213-3,538),
- la valeur prédictive positive était de 0,900 (IC 95 % : 0,893-0,906), et
- le nombre requis de patients pour le diagnostic était de 1,508 (IC 95 % : 1,468-1,551) [Papadopoulos *et al.*, 2008].

Depuis la publication de la méta-analyse de Papadopoulos et ses collègues en 2008, plusieurs études de cohorte réalisées chez des patients ayant reçu un diagnostic de FMF ou chez qui un diagnostic de FMF était soupçonné ont rapporté des résultats similaires en ce qui concerne la fréquence des mutations du gène *MEFV* [Bonyadi *et al.*, 2015; Ece *et al.*, 2014; Kishida *et al.*, 2014; Oztuzcu *et al.*, 2014; Dundar *et al.*, 2012; Yesilada *et al.*, 2012; Dundar *et al.*, 2011; Ozdemir *et al.*, 2011; Akin *et al.*, 2010; Albayrak *et al.*, 2010; Bidari *et al.*, 2010; El Gezery *et al.*, 2010; Ibrahim *et al.*, 2010; Jarjour, 2010; Bonyadi *et al.*, 2009;

2. Information fournie par le demandeur.

3. Information fournie dans le protocole de la procédure Multiplex Assay Using Luminex x TAG Platform, Hôpital général juif, Département de pathologie, 2014.

Yilmaz *et al.*, 2009; Esmaeili *et al.*, 2008; Solak *et al.*, 2008]. Le tableau 2 présente une brève description de ces études, y compris, notamment, la fréquence des cinq mutations du gène *MEFV* ciblées par le demandeur (E148Q, M680I, M694V, M694I et V726A).

Le tableau 2 présente également les résultats de deux études qui ont évalué la fréquence des mutations du gène *MEFV* chez des patients atteints de FMF en comparaison avec des sujets sains [Ozalkaya *et al.*, 2011; Etem *et al.*, 2010]. Olzakaya et ses collègues [2011] ont examiné la prévalence des mutations du gène *MEFV* chez 164 sujets sains et 308 patients turcs classés en trois sous-groupes (FMF confirmée, probable ou possible). L'analyse génétique a permis de détecter des mutations du gène *MEFV* chez 64,6 % des patients et 22 % des sujets sains. Les mutations les plus fréquemment observées chez les patients étaient : M694V [homozygotes (25 %) et hétérozygotes (13 %)], E148Q [hétérozygotes (9,5 %)] et M694V/M680I (7 %). Dans le sous-groupe de patients avec une FMF confirmée, 49 % des mutations du gène *MEFV* étaient homozygotes M694V comparativement à 9 % des patients avec une FMF probable et 9 % de ceux avec une FMF possible. Les mutations homozygotes M694V/M694V et hétérozygotes composées M694V/M680I n'ont pas été observées chez les sujets sains. Ces derniers étaient plutôt porteurs des mutations hétérozygotes M694V, M680I ou E148Q [Ozalkaya *et al.*, 2011]. Etem et ses collègues [2010] ont quant à eux examiné la prévalence des mutations du gène *MEFV* chez 103 sujets sains et 415 patients turcs ayant reçu un diagnostic clinique de FMF. L'analyse génétique de 12 mutations du gène *MEFV* a démontré que 69,3 % des allèles des patients avaient muté. Les mutations fréquemment observées chez ces patients étaient M694V (21,6 %), E148Q (19,1 %), V726A (9,7 %) et M680I (9,5 %). L'analyse génétique de 8 mutations du gène *MEFV* a démontré que 23,3 % des sujets sains étaient porteurs d'au moins un allèle muté. Les mutations fréquemment observées chez les sujets sains étaient E148Q (12,6 %), M694V (5,8 %), M694I (1,9 %), V726A (1,9 %) et P369S (0,9 %). La fréquence des mutations trouvées chez les sujets sains différait considérablement de celle des mutations observées chez les patients ayant reçu un diagnostic clinique de FMF [Etem *et al.*, 2010].

**Tableau 2 Statut mutationnel du gène *MEFV* de diverses populations de patients ayant reçu un diagnostic de FMF ou chez qui un diagnostic de FMF était possible**

ÉTUDE (PAYS)	MÉTHODE (MUTATIONS DÉTECTÉES)	POPULATION (ÂGE MOYEN)	STATUT MUTATIONNEL DU GÈNE <i>MEFV</i>		
			≥ 1 MUTATION	TYPE DE MUTATION	FRÉQUENCE DES MUTATIONS
<b>MÉTA-ANALYSE (2001-2008)</b>					
Papadopoulos, 2008	Diverses méthodes utilisées dans 17 études	5 915 patients	4 210/5 915 (71,2 %)	s.o.	M694V (39,6 %), V726A (13,9 %), M680I (11,4 %), E148Q (3,4 %), M694I (2,9 %) Autre ou aucune : 28,8 %
		2 448 sujets sains	457/2 448 (18,7 %)	s.o.	s.o.
<b>ÉTUDES PRIMAIRES (2008-2015)</b>					
<b>Études de sujets sains et patients ayant reçu un diagnostic clinique de FMF</b>					
Ozalkaya, 2011 (Turquie)	Séquençage direct complet	164 sujets sains	36/164 (22 %)	Hétérozygotes : 58,3 % Incertain : 41,7 %	E148Q (41,7 %), M680I (11,1 %), M694V (5,5 %) Autres : 41,7 %
		308 patients	199/308 (64,6 %)	Homozygotes : 29,1 % Hétérozygotes : 41,2 % Hétérozygotes composés : 29,7 %	M694V (46 %), M680I (15,6 %), E148Q (12,8 %) et V726A (1 %) Autres : 24,6 %
Etem, 2010 (Turquie)	ARMS-PCR, PCR-RFLP (8)	103 sujets sains	24/103 (23,3 %)	s.o.	E148Q (12,6 %), M694V (5,8 %), M694I (1,9 %), V726A (1,9 %) et P369S (0,9 %)
	Essai d'hybridation inverse, FMF Strip Assay-ViennaLab (12)	415 patients	575/830 des allèles (69,3 %)	s.o.	M694V (21,6 %), E148Q (19,1 %), V726A (9,7 %) et M680I (9,5 %) Autres : 39,6 %
<b>Études de patients ayant reçu ou qui pourraient recevoir un diagnostic clinique de FMF</b>					
Akin, 2010 (Turquie)	Essai d'hybridation inverse, FMF Strip Assay-ViennaLab (12)	1201 (1-70 ans)	547/1201 (45,5 %)	Homozygotes : 18,46 % Hétérozygotes : 54,11 % Hétérozygotes composés : 26,5 % Allèles complexes : 0,91 %	M694V (47,6 %), E148Q (16,75 %), V726A (12,95 %), M680I G/C (11,94 %) Autres : 10,76 %
Albayrak, 2010 (Turquie)	Essai d'hybridation inverse, FMF Strip Assay-ViennaLab (12)	105	189/210 allèles (90 %)	Homozygotes : 31 % Hétérozygotes : 20 % Hétérozygotes composés : 49 %	M694V (53 %), M680I (12 %), V726A (9 %), E148Q (6 %) Autres : 10 % Aucune : 10 %

ÉTUDE (PAYS)	MÉTHODE (MUTATIONS DÉTECTÉES)	POPULATION (ÂGE MOYEN)	STATUT MUTATIONNEL DU GÈNE <i>MEFV</i>		
			≥ 1 MUTATION	TYPE DE MUTATION	FRÉQUENCE DES MUTATIONS
Al-Haggar, 2014 (Égypte)	ARMS-PCR (4)	426 (19 ans)	521/852 allèles (64,67 %)	s.o.	M694V (35,4 %), M694I (10,7 %), V726A (7,9 %), M680I (7,2 %)
Bidari, 2010 (Iran, Turquie Azeri)	Essai d'hybridation inverse, FMF Strip Assay-ViennaLab (12)	36 (28 ans, 2-65)	35/36 (97,2 %)	Homozygotes : 28,6 % Hétérozygotes : 14,3 % Hétérozygotes composés : 57,1 %	Génotype : M680I/M680I (16,7 %) Mutations les plus fréquentes : M680I, M694V et V726A
Bonyadi, 2009 (Iran)	ARMS-PCR, PCR-RFLP (15)	524 (18 ans, 2-66)	353/524 (67,4 %)	Homozygotes : 25,5 % Hétérozygotes : 31,7 % Hétérozygotes composés : 42,7 %	M694V (42,4 %), V726A (17 %), E148Q (16,2 %), M680I (15,2 %) Autres : 9,2 %
Bonyadi, 2015 (Iran)	ARMS-PCR, PCR-RFLP (10)	1330 (hommes : 37 ans, femmes : 29 ans)	1330/1330*	Homozygotes : 18,27 % Hétérozygotes : 53,91 % Hétérozygotes composés : 27,82 %	M694V (42,46 %), E148Q (20,94 %), V726A (18,99 %), M680I (14,1 %), M694I (2,05 %) Autres : 1,42 %
Dundar, 2011 (Turquie)	Essai d'hybridation inverse, FMF Strip Assay-ViennaLab (12)	2067 (0-80 ans)	1044/2067 (50,5 %)	Homozygotes : 16,85 % Hétérozygotes : 52,25 % Hétérozygotes composés : 30,1 % Autre (0,76 %)	Mutations les plus fréquentes : M694V, M680I, E148Q et V726A
Dundar, 2012 (Turquie)	Essai d'hybridation inverse, FMF Strip Assay-ViennaLab (12)	446 (1-70)	221/446 (49,6 %)	Homozygotes : 19,9 % Hétérozygotes : 46,6 % Hétérozygotes composés : 33,5 %	Mutations les plus fréquentes : M694V, M680I G/C, E148Q, V726A
Ece, 2014 (Turquie)	Essai d'hybridation inverse, FMF Strip Assay-ViennaLab (6)	147 (9 ans, 2-16)	147/147*	Homozygotes : 19,1 % Hétérozygotes : 70,7 % Hétérozygotes composés : 10,2 %	E148Q (30,7 %), M694V (26,0 %), R761H (13,5 %), V726A (13,0 %), P369S (10,5 %), M680I (6,3 %)
El-Gezery, 2010 (Égypte)	Essai d'hybridation inverse, FMF Strip Assay-ViennaLab (12)	316 (19 ans, 1-59)	182/316 (57,6 %)	Homozygotes : 11 % Hétérozygotes : 45 % Hétérozygotes composés : 44 %	M694I (34 %), E148Q (22,7 %), V726A (15,6 %), M680I (12,1 %) et M694V (7,8 %) Autres : 7,8 %
Esmaeili, 2008 (Iran, Turquie Azeri)	ARMS-PCR, PCR-RFLP (5)	190 (18 ans, 2-66)	120/190 (63 %)	Homozygotes : 34,2 % Hétérozygotes : 35 % Hétérozygotes composés : 30,8 %	Mutations les plus fréquentes : M694V (28 %), V726A (9 %), E148Q (7 %), M680I (7 %) et M694I (1 %)

ÉTUDE (PAYS)	MÉTHODE (MUTATIONS DÉTECTÉES)	POPULATION (ÂGE MOYEN)	STATUT MUTATIONNEL DU GÈNE <i>MEFV</i>		
			≥ 1 MUTATION	TYPE DE MUTATION	FRÉQUENCE DES MUTATIONS
Jarjour, 2010 (Syrie)	Essai d'hybridation inverse, FMF Strip Assay-ViennaLab (12)	153	97/153 (63,4 %)	Homozygotes : 20 % Hétérozygotes : 45 % Hétérozygotes composés : 35 %	M694V (36,5 %), V726A (15,2 %), E148Q (14,5 %), M680I (G/C) (13,2 %), M694I (10,2 %) Autres: 10,4 %
Ibrahim, 2010 (Égypte)	ARMS-PCR, PCR-RFLP (5)	38 (27 ans, 6-50)	23/38 (60,5 %)	Homozygotes : 21,7 % Hétérozygotes : 39,1 % Hétérozygotes composés : 26,1 % Allèles complexes : 13,1 %	M694I (42,5 %), V726A (22,5 %), M680I (17,5 %), E148Q (17,5 %)
Kishida, 2014 (Japon)	Séquençage direct complet	216	116/216 (53,7 %)	Homozygotes : 1,7 % Hétérozygotes : 40,5 % Hétérozygotes composés : 57,8 %	E148Q (40,2 %), M694I (21,0 %), L110P (19,9 %), P369S (5,4 %), R408Q (5,4 %) Autres : 9,5 %
Ozdemir, 2011 (Turquie)	Essai d'hybridation inverse, FMF Strip Assay-ViennaLab (12)	3340 (23 ans, 5-71)	1 792/3 340 (53,6 %)	Homozygotes : 10,27 % Hétérozygotes : 67,68 % Hétérozygotes composés : 22,04 % Allèles complexes : 0,31 %	M694V (43,12 %), E148Q (20,18 %), M680I G/C (15,00 %), V726A (11,32 %) Autres : 10,38 %
Oztuzcu, 2014 (Turquie)	Séquençage direct complet	3341 (1-80)	1 290/3 341 (38,6 %)	Homozygotes : 21,8 % Hétérozygotes : 62,5 % Hétérozygotes composés : 14,6 % Allèles complexes : 1,3 %	M694V (41,77 %), E148Q (26,88 %), M680I G/C (8,98 %), V726A (8,31 %) Autres : 9,76 %
Solak, 2008 (Turquie)	PCR-ELISA, PRONTO FMF Kit (5)	202 (18 ans, 1-76)	202/202*	Homozygotes : 22,2 % Hétérozygotes : 51 % Hétérozygotes composés : 25,8 % Allèles complexes : 1 %	Mutations les plus fréquentes : M694V, E148Q, M680I, V726A, M694I
Yesilada, 2012 (Turquie)	PCR, pyroséquençage (26)	891	420/891 (47,13 %)	s.o.	E148Q (34,1 %), M694V (28,1 %), M680I G/C (15,6 %), P369S (6,4 %), V726A (5,4 %) Autres (10,3 %)
Yilmaz, 2009 (Turquie)	Essai d'hybridation inverse, FMF Strip Assay-ViennaLab (12)	78 (12 ans, 2-18)	75/78 (96 %)	Homozygotes : 32 % Hétérozygotes : 28 % Hétérozygotes composés : 36 %	M694V (55 %), M680I (16 %), E148Q (10 %), P369S (4 %)

Sigles : ARMS : de l'anglais *amplification refractory mutation system*; PCR : réaction en chaîne de la polymérase (de l'anglais *polymerase chain reaction* ou PCR); RFLP : polymorphisme de longueur des fragments de restriction (de l'anglais *restriction fragment length polymorphism* ou RFLP).

\*Les patients étaient tous porteurs de mutations du gène *MEFV*.

## 4.2 Valeur pronostique

La corrélation génotype-phénotype entre les mutations du gène *MEFV* et les manifestations cliniques de la FMF ont été évaluées chez diverses populations ethniques. Plusieurs études ont démontré que la mutation M694V est associée à un début précoce de la maladie [Ebrahimi-Fakhari *et al.*, 2013; Etem *et al.*, 2010; Ureten *et al.*, 2010], à une sévérité plus élevée de la maladie [Ece *et al.*, 2014; Ebrahimi-Fakhari *et al.*, 2013; Ureten *et al.*, 2010; Cazeneuve *et al.*, 1999] et à une mauvaise réponse au traitement à la colchicine [Soylemezoglu *et al.*, 2010]. Par ailleurs, le rôle pathogénique de la mutation E148Q demeure incertain [Giancane *et al.*, 2015].

### 4.2.1 Début précoce de la FMF

Etem et ses collègues [2010] ont démontré chez 415 patients turcs ayant reçu un diagnostic clinique de FMF que les patients porteurs de la mutation M694V du gène *MEFV* ont présenté un début précoce de la maladie (moyenne de 9,3 ans) comparativement aux individus porteurs d'autres mutations (moyenne de 13,2 ans) [Etem *et al.*, 2010]. Ebrahimi-Fakhari et ses collègues [2013] ont obtenu des résultats similaires chez 64 patients turcs ou arméniens atteints de FMF. Le génotype homozygote M694V du gène *MEFV* était associé à un début précoce de la maladie [moyenne de 5,5 ans (3,9-16,6)] comparativement aux génotypes qui ne présentaient pas la mutation M694V [moyenne de 31,0 ans (17,8-38,8)] ( $p = 0,0001$ ) [Ebrahimi-Fakhari *et al.*, 2013]. Ureten et ses collègues [2010] ont également démontré une association entre la mutation M694V du gène *MEFV* et un début précoce de la maladie chez 260 patients turcs atteints de la FMF. Le génotype homozygote M694V était associé à un début précoce de la maladie (moyenne de 11,3 ans) en comparaison avec d'autres génotypes observés dans cette étude (moyenne de 17,69 ans pour les hétérozygotes M694V et de 19,12 ans pour les autres génotypes;  $p < 0,001$ ) [Ureten *et al.*, 2010].

### 4.2.2 Sévérité de la FMF

L'étude prospective d'Ece et ses collègues [2014] a évalué la corrélation génotype-phénotype entre les mutations du gène *MEFV* et les manifestations cliniques de la FMF chez 147 patients pédiatriques turcs. Les patients ont été classés en trois sous-groupes selon leur génotype *MEFV* : porteur d'au moins une mutation E148Q (E148Q), porteur d'au moins une mutation M694V (M694V) ou porteur d'autres mutations (Autres). La présence d'au moins une mutation M694V a été associée à une prévalence plus élevée d'érythème (M694V : 31,4 %, E148Q : 7,3 %, Autres : 17,5 %;  $p = 0,012$ ), à un score plus élevé de la sévérité de la maladie (M694V :  $7,15 \pm 1,73$ , E148Q :  $6,06 \pm 1,45$ , Autres :  $6,50 \pm 1,37$ ;  $p < 0,05$ ) et à une durée prolongée des crises ( $p < 0,05$ ), et ce, par comparaison avec deux autres sous-groupes génotypiques de l'étude [Ece *et al.*, 2014]. Par ailleurs, plusieurs études ont démontré que les patients homozygotes M694V sont à risque de développer une FMF plus sévère [Ebrahimi-Fakhari *et al.*, 2013; Ureten *et al.*, 2010; Cazeneuve *et al.*, 1999]. Ureten et ses collègues [2010] ont observé, chez 260 patients turcs atteints de FMF, que le génotype homozygote M694V du gène *MEFV* était associé à un risque plus élevé d'arthrite (M694V/M694V : 68,3 %, M694V/Autre : 48,4 %, Autre/Autre : 28,4 %;  $p < 0,001$ ) et d'érythème (M694V/M694V : 56,1 %, M694V/Autre : 31,5 %, Autre/Autre : 12,8 %;  $p < 0,001$ ) ainsi qu'à un score plus élevé de la sévérité de la maladie (M694V/M694V :  $8,10 \pm 2,29$ , M694V/Autre :  $6,49 \pm 2,31$ , Autre/Autre :  $5,42 \pm 1,89$ ;  $p < 0,001$ ), et ce, en comparaison avec d'autres génotypes observés dans cette étude. En 2013, Ebrahimi-Fakhari et ses collègues ont quant à eux démontré, chez 64 patients turcs ou arméniens atteints de

FMF, que le génotype homozygote M694V était associé à une prévalence plus élevée de péritonite (M694V/M694V : 100 %, Autre/Autre : 69 %;  $p = 0,007$ ) et de pleurésie (M694V/M694V : 81 %, Autre/Autre : 15 %;  $p = 0,0007$ ) comparativement aux génotypes qui ne présentaient pas la mutation M694V. Cazeneuve et ses collègues [1999] ont rapporté des résultats similaires chez 90 Arméniens atteints de FMF. Le génotype homozygote M694V était associé à une prévalence plus élevée d'amylose rénale (M694V/M694V : 10/10, Autres : 6/23;  $p = 0,002$ ) et d'arthrite (M694V/M694V : 18/21, Autres : 36/69;  $p = 0,006$ ) en comparaison avec les autres génotypes observés dans cette étude.

#### **4.2.3 Réponse au traitement**

Soylemezoglu et ses collègues [2010] ont décrit la fréquence des mutations du gène *MEFV* et la réponse au traitement à la colchicine chez 222 patients pédiatriques turcs atteints de la FMF. Dans l'ensemble, une réponse complète a été observée chez 54,5 % des patients et une réponse incomplète chez 36 % de ceux-ci, tandis qu'aucune réponse à la colchicine n'a été observée chez 9,5 % des patients atteints de FMF. Les patients de cette étude ont été classés en trois sous-groupes selon la présence de la mutation M694V : homozygote (M694V/M694V), hétérozygote (M694V/Autre) ou non porteur d'une mutation M694V. Les patients homozygotes M694V ont présenté une réponse complète plus faible (36,1 %) ainsi qu'un taux de non-réponse plus élevé à la colchicine (18,0 %) en comparaison avec les patients hétérozygotes M694V/Autre (54,4 %;  $p = 0,031$ , 3,9 %;  $p < 0,001$ , respectivement) ainsi qu'avec les patients non porteurs (70,0 %;  $p = 0,005$ , 6,3 %;  $p = 0,029$ , respectivement) [Soylemezoglu *et al.*, 2010].

#### **4.3 Validité analytique**

La recherche de littérature n'a pas permis de repérer d'études concernant la validité analytique de la méthode proposée par le demandeur.

#### **4.4 Données fournies par le demandeur**

Les données de validation locale fournies par le demandeur sont présentées à l'annexe B. Il s'agit essentiellement de résultats d'une analyse réalisée à partir d'échantillons positifs pour les mutations M694I/V726A, E148Q/M694V et M680I/V726A du gène *MEFV*.

### **5 IMPACTS BUDGÉTAIRES**

N'ont pas été analysés.

### **6 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES**

Selon les données du MSSS, 101 analyses du gène *MEFV* ont été effectuées à l'extérieur du Québec pendant la période 2012-2014. Plus de 95 % de ces demandes provenaient de centres hospitaliers établis dans la région de Montréal. Des impacts sur le plan de l'organisation des services sont donc à prévoir précisément pour cette région advenant l'introduction de l'analyse au *Répertoire*.

### **7 POSITIONS OU ORIENTATIONS D'AUTRES ORGANISATIONS**

En 2012, l'European Molecular Genetics Quality Network a publié des lignes directrices pour le diagnostic génétique des fièvres récurrentes héréditaires, y compris pour la FMF. Les tests génétiques sont recommandés pour confirmer le diagnostic chez des patients

symptomatiques et, après conseil génétique, chez les membres de la famille d'un patient qui présente un génotype grave ou des antécédents familiaux d'amylose [Shinar *et al.*, 2012].

L'initiative européenne Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe (SHARE) a publié huit recommandations pour faciliter l'interprétation des tests génotypiques du gène *MEFV* comme outil diagnostique de la FMF. Parmi celles-ci, SHARE préconise ce qui suit (force de la recommandation : A, B, C ou D) [Giancane *et al.*, 2015] :

- Le diagnostic de la FMF est un diagnostic clinique qui peut être appuyé, mais pas nécessairement exclu, par un test génétique (B).
- Les patients homozygotes M694V doivent être considérés comme étant à risque de développer, avec une probabilité très élevée, un phénotype sévère (B).
- Les patients porteurs de deux allèles mutés (homozygotes ou hétérozygotes composés) qui sont fréquents, particulièrement M694V ou des mutations aux positions 680 à 694 de l'exon 10, doivent être considérés comme étant à risque de développer une forme plus sévère de la maladie (B).
- La variante E148Q est fréquente, de rôle pathogénique incertain, et, en tant que seule variante du gène *MEFV*, elle n'appuie pas le diagnostic de FMF (B) [Giancane *et al.*, 2015].

## 8 SYNTHÈSE DE L'ÉVALUATION

Le diagnostic de la FMF est principalement basé sur les manifestations cliniques de la maladie. Toutefois, l'apparence progressive de ces manifestations cliniques dans l'enfance, la présence de signes atypiques et l'absence d'historique familial peuvent compliquer le diagnostic. Ce dernier pourrait donc être appuyé par l'analyse génétique du gène *MEFV*.

Il a été démontré que 71,2 % des chromosomes de patients d'origine méditerranéenne atteints de la FMF présentaient des mutations du gène *MEFV*. Les mutations les plus fréquemment observées sont M694V (39,6 %), V726A (13,9 %), M680I (11,4 %), E148Q (3,4 %) et M694I (2,9 %). Il a également été démontré que la probabilité d'être atteint de FMF est trois fois plus élevée chez les porteurs de mutations du gène *MEFV*. De plus, 90 % des personnes atteintes de FMF sont porteuses d'au moins une mutation de ce même gène.

Plusieurs études ont démontré une association entre la mutation M694V et le début précoce de la maladie, une sévérité plus élevée et une mauvaise réponse au traitement à la colchicine.

L'European Molecular Genetics Quality Network recommande l'utilisation de tests génétiques pour confirmer le diagnostic des patients présentant des symptômes de la FMF et, après conseil génétique, des membres de la famille d'un patient qui présente un génotype grave ou des antécédents familiaux d'amylose [Shinar *et al.*, 2012]. L'initiative européenne Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe (SHARE) a quant à elle publiée huit recommandations pour faciliter l'interprétation des tests génotypiques du gène *MEFV* comme outil diagnostique de la FMF.

## 9 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Détection des mutations du gène *MEFV* pour le diagnostic de la fièvre méditerranéenne familiale

### La recommandation de l'INESSS

- Introduction de l'analyse dans le *Répertoire*
- Refus d'introduction de l'analyse dans le *Répertoire*
- Maintien de l'analyse dans le *Répertoire*
- Retrait de l'analyse du *Répertoire*

### Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ La pertinence clinique du test est démontrée.
- ✓ Dans le but d'assurer la qualité du test, le comité recommande que le centre demandeur introduise des contrôles positifs pour chacune des mutations dans le protocole de validation. La mise en place d'un système externe de contrôle de la qualité est également nécessaire.

# ANNEXE A

## Critères cliniques diagnostiques de Tel Hashomer de la FMF

### **Critères majeurs :**

1. Épisodes fébriles récurrents accompagnés de péritonite et/ou de douleurs pleurales (pleurodynie) et/ou d'arthrite;
2. Amylose rénale AA sans maladie prédisposante;
3. Réponse favorable au traitement continu à la colchicine.

### **Critères mineurs :**

1. Épisodes fébriles récurrents;
2. Érythème semblable à l'érysipèle;
3. Membre de la famille (1<sup>er</sup> degré) du patient ayant reçu un diagnostic de FMF.

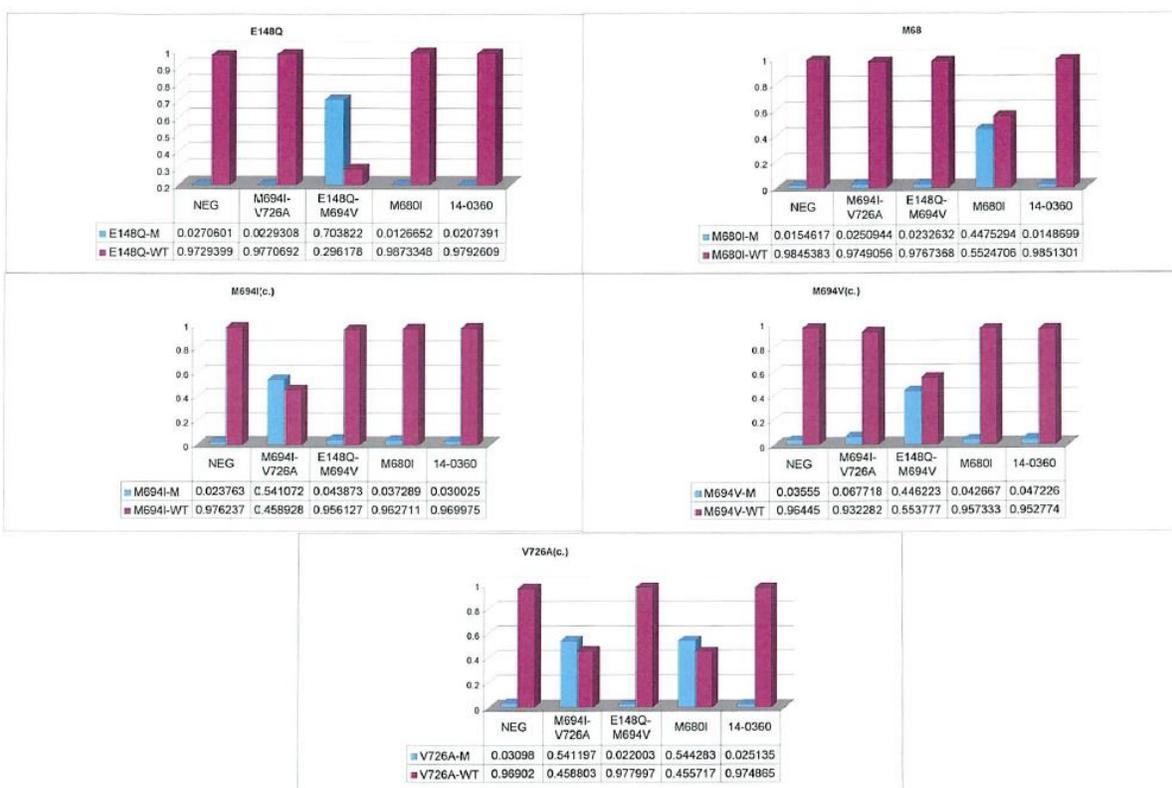
**Diagnostic définitif de la FMF :** deux critères majeurs ou un critère majeur et deux critères mineurs

**Diagnostic probable de la FMF :** un critère majeur et un critère mineur [Giancane *et al.*, 2015].

# ANNEXE B

Résultats de validation de la méthode du demandeur concernant des échantillons positifs pour les mutations M694I/V726A, E148Q/M694V et M680I/V726A du gène *MEFV*

5FMF-RESULT-01



## RÉFÉRENCES

- Akin H, Onay H, Turker E, Cogulu O, Ozkinay F. MEFV mutations in patients with Familial Mediterranean Fever from the Aegean region of Turkey. *Mol Biol Rep* 2010;37(1):93-8.
- Albayrak F, Selcuk NY, Odabas AR, Cetinkaya R, Pirim I. Genotype-phenotype correlation in patients with familial Mediterranean fever in East Anatolia (Turkey). *Genet Test Mol Biomarkers* 2010;14(3):325-8.
- Al-Haggar MS, Yahia S, Abdel-Hady D, Al-Saied A, Al-Kenawy R, Abo-El-Kasem R. Phenotype-genotype updates from familial Mediterranean fever database registry of Mansoura University Children' Hospital, Mansoura, Egypt. *Indian J Hum Genet* 2014;20(1):43-50.
- Berkun Y et Eisenstein EM. Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever. *Autoimmun Rev* 2014;13(4-5):388-90.
- Berkun Y, Eisenstein E, Ben-Chetrit E. FMF - clinical features, new treatments and the role of genetic modifiers: a critical digest of the 2010-2012 literature. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(3 Suppl 72):S90-5.
- Bidari A, Ghavidel-Parsa B, Najmabadi H, Talachian E, Haghighat-Shoar M, Broumand B, Ghalehbaghi B. Common MEFV mutation analysis in 36 Iranian patients with familial Mediterranean fever: Clinical and demographic significance. *Mod Rheumatol* 2010;20(6):566-72.
- Bonyadi M, Esmaeili M, Jalali H, Somi MH, Ghaffari A, Rafeey M, et al. MEFV mutations in Iranian Azeri Turkish patients with familial Mediterranean fever. *Clin Genet* 2009;76(5):477-80.
- Bonyadi MJ, Gerami SM, Somi MH, Dastgiri S. MEFV mutations in Northwest of Iran: A cross sectional study. *Iran J Basic Med Sci* 2015;18(1):53-7.
- Cazeneuve C, Sarkisian T, Pecheux C, Dervichian M, Nedelec B, Reinert P, et al. MEFV-Gene analysis in armenian patients with Familial Mediterranean fever: Diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications. *Am J Hum Genet* 1999;65(1):88-97.
- Dundar M, Kiraz A, Emirogullari EF, Saatci CE, Taheri S, Baskol M, et al. A molecular analysis of familial Mediterranean fever disease in a cohort of Turkish patients. *Ann Saudi Med* 2012;32(4):343-8.
- Dundar M, Emirogullari EF, Kiraz A, Taheri S, Baskol M. Common Familial Mediterranean Fever gene mutations in a Turkish cohort. *Mol Biol Rep* 2011;38(8):5065-9.
- Ebrahimi-Fakhari D, Schonland SO, Hegenbart U, Lohse P, Beimler J, Wahlster L, et al. Familial Mediterranean fever in Germany: Clinical presentation and amyloidosis risk. *Scand J Rheumatol* 2013;42(1):52-8.

- Ece A, Cakmak E, Uluca U, Kelekci S, Yolbas I, Gunes A, et al. The MEFV mutations and their clinical correlations in children with familial Mediterranean fever in southeast Turkey. *Rheumatol Int* 2014;34(2):207-12.
- El Gezery DA, Abou-Zeid AA, Hashad DI, El-Sayegh HK. MEFV gene mutations in Egyptian patients with familial Mediterranean fever. *Genet Test Mol Biomarkers* 2010;14(2):263-8.
- Esmaili M, Bonyadi M, Rafeey M, Sakha K, Somi MH. Common MEFV mutation analysis in Iranian Azeri Turkish patients with familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37(5):334-8.
- Etem EO, Deveci SD, Erol D, Yuce H, Elyas H. Familial Mediterranean Fever: A retrospective clinical and molecular study in the east of Anatolia region of Turkey. *Open Rheumatol J* 2010;4:1-6.
- Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, Vastert SJ, Barron K, Hentgen V, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2015;74(4):635-41.
- Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, Livneh A, Padeh S, Rozenbaum M, et al. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43(3):387-91.
- Ibrahim GH, Khalil FA, Mostafa F, Fawzy MS, Said M, Omar AE, El-Abaseri TB. Analysis of common MEFV mutations in Egyptian patients with familial Mediterranean fever: Molecular characterisation of the disease. *Br J Biomed Sci* 2010;67(4):202-7.
- Jarjour RA. Familial Mediterranean fever in Syrian patients: MEFV gene mutations and genotype-phenotype correlation. *Mol Biol Rep* 2010;37(1):1-5.
- Kishida D, Nakamura A, Yazaki M, Tsuchiya-Suzuki A, Matsuda M, Ikeda S. Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever: Differences in genotype and clinical features between Japanese and Mediterranean populations. *Arthritis Res Ther* 2014;16(5):439.
- Ozalkaya E, Mir S, Sozeri B, Berdeli A, Mutlubas F, Cura A. Familial Mediterranean fever gene mutation frequencies and genotype-phenotype correlations in the Aegean region of Turkey. *Rheumatol Int* 2011;31(6):779-84.
- Ozdemir O, Sezgin I, Kurtulgan HK, Candan F, Koksall B, Sumer H, et al. Prevalence of known mutations in the MEFV gene in a population screening with high rate of carriers. *Mol Biol Rep* 2011;38(5):3195-200.
- Oztuzcu S, Ulasli M, Ergun S, Igci YZ, Igci M, Bayraktar R, et al. Screening of common and novel familial mediterranean fever mutations in south-east part of Turkey. *Mol Biol Rep* 2014;41(4):2601-7.
- Papadopoulos VP, Giaglis S, Mitroulis I, Ritis K. The population genetics of familial Mediterranean fever: A meta-analysis study. *Ann Hum Genet* 2008;72(Pt 6):752-61.

- Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, Bennetts B, Austrup F, Ceccherini I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2012;71(10):1599-605.
- Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967;43(2):227-53.
- Solak M, Yildiz H, Koken R, Erdogan M, Eser B, Sen T, et al. Analysis of familial Mediterranean fever gene mutations in 202 patients with familial Mediterranean fever. *Genet Test* 2008;12(3):341-4.
- Soylemezoglu O, Arga M, Fidan K, Gonen S, Emeksiz HC, Hasanoglu E, Buyan N. Unresponsiveness to colchicine therapy in patients with familial Mediterranean fever homozygous for the M694V mutation. *J Rheumatol* 2010;37(1):182-9.
- Touitou I. MEFV (NM\_00243.2) sequence variants [site Web de la base de données Infevers]. 2014. Disponible à : <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/search.php?n=1>.
- Ureten K, Gonulalan G, Akbal E, Gunes F, Akyurek O, Ozbek M, Ozturk MA. Demographic, clinical and mutational characteristics of Turkish familial Mediterranean fever patients: Results of a single center in Central Anatolia. *Rheumatol Int* 2010;30(7):911-5.
- Yesilada E, Taskapan H, Gulbay G. Prevalence of known mutations and a novel missense mutation (M694K) in the MEFV gene in a population from the Eastern Anatolia Region of Turkey. *Gene* 2012;511(2):371-4.
- Yilmaz R, Ozer S, Ozyurt H, Erkorkmaz U, Sahin S. Familial Mediterranean fever gene mutations in the inner northern region of Turkey and genotype-phenotype correlation in children. *J Paediatr Child Health* 2009;45(11):641-5.