

DYSPLASIE FIBREUSE – DÉTECTION DES MUTATIONS 201 ET 227 DE *GNAS1* EN UTILISANT LA PCR EN TEMPS RÉEL (CODE 60157)

Avis d'évaluation

1 INFORMATIONS GÉNÉRALES

1.1 Demandeur : CHUQ - Hôtel-Dieu de Québec.

1.2 Date de demande d'examen : 1^{er} août 2012.

1.3 Date de transmission de l'avis au ministre : 12 avril 2013.

Mise en garde :

Le présent avis est fondé sur les informations scientifiques et commerciales [déposées par le(s) demandeur(s) ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire] selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS.

2 TECHNOLOGIE, SOCIÉTÉ ET LICENCE(S)

2.1 Nom de la technologie

Technique d'amplification des acides nucléiques (TAAN) pour la détection des mutations 201 et 227 du gène *GNAS1* dans la dysplasie fibreuse.

2.2 Description brève de la technologie

La dysplasie fibreuse est causée par des mutations dans le gène guanine nucleotide-binding protein G (s) subunit alpha *GNAS1* (généralement à arg201 mais aussi à glu227) qui empêchent la différenciation des cellules dans la lignée ostéoblastique [Ricalde *et al.*, 2012, Courtemanche *et al.*, 2010].

L'analyse se fait sur un échantillon de tissu osseux obtenu par biopsie. Selon les informations fournies par le demandeur, le test inclut les étapes suivantes :

- Purification de l'ADN génomique des tissus avec la trousse QIAamp DNA mini kit de Qiagen. La même trousse sert pour les tissus congelés ainsi que pour les tissus fixés et inclus en paraffine (FFPE).

- Deux PCR en temps réel indépendants : une pour le codon 201, l'autre pour le codon 227 avec les réactifs LC Faststart DNA Master Hybridization Probes de Roche Diagnostics. Les amorces (design maison) sont commandées chez IDT.
- Analyse des pics de dénaturation.
- Étant donnée la nature des tissus pour la dysplasie fibreuse, il est parfois difficile d'obtenir de l'ADN de qualité. Dans ce cas, un PCR imbriqué (1^{er} PCR avec amorces externes, suivi du PCR en temps réel) est nécessaire.

2.3 Société ou développeur

Technique maison selon la méthode publiée par Hay et ses collaborateurs [2007].

Trousses utilisées :

- Purification de l'ADN génomique des tissus : trousse QIAamp DNA mini kit de Qiagen. La même trousse sert pour les tissus congelés et pour les tissus fixés et inclus en paraffine (FFPE).
- Deux PCR en temps réel indépendants : une pour le codon 201, l'autre pour le codon 227 avec les réactifs LC Faststart DNA Master Hybridization Probes de Roche Diagnostics. Les amorces (design maison) sont commandées chez IDT.

2.4 Licence(s) : ne s'applique pas.

2.5 Brevet, le cas échéant : ne s'applique pas.

2.6 Statut d'homologation (*Santé Canada, FDA*)

Ne s'applique pas; les trousseuses utilisées ne sont pas homologuées par Santé Canada.

2.7 Valeur pondérée : selon le Répertoire 2012-2013, la valeur pondérée est de 127,0.

3 INDICATIONS CLINIQUES, MILIEUX DE PRATIQUE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION

3.1 Patients ciblés

Les enfants et les adultes jeunes qui ont reçu un diagnostic initial de dysplasie fibreuse.

3.2 Description de la ou des maladies visée(s)

La dysplasie fibreuse est une lésion bénigne dans laquelle des portions d'os sont remplacées par du tissu connectif fibreux et d'os trabéculaire malformé. Elle peut se manifester dans un ou plusieurs os, et peut aussi se présenter comme l'une des trois conditions de syndrome de McCune-Albright¹ [Tis, 2013]. La dysplasie fibreuse peut affecter différents sites osseux, mais les plus communs sont le fémur proximal, le tibia, les côtes et le crâne [Tis, 2013; Ricalde *et al.*, 2012; MacDonald-Jankowski, 2009]. La dysplasie fibreuse peut être asymptomatique ou causer de la douleur, de l'enflure, des fractures répétées ou la déformation de l'os. On connaît très peu sur l'épidémiologie de la dysplasie fibreuse. Le traitement est individualisé selon les symptômes et le pronostic, et peut inclure

¹ Le syndrome de McCune-Albright est défini par une triade clinique : une dysplasie fibreuse des os (DFO), des taches cutanées « café au lait » et une puberté précoce (PP) [Dumitrescu et Collins, 2008].

le suivi radiologique, des traitements médicamenteux, le curetage, la greffe osseuse, et la stabilisation [Tis, 2013].

3.3 Nombre de patients visés

Selon les prévisions du demandeur, le volume annuel attendu est de 10 tests dans son établissement.

3.4 Spécialités médicales concernées (et autres professionnels, le cas échéant)

Pathologie, radiologie, génétique, orthopédie, endocrinologie, chirurgie cranio-faciale, chirurgie plastique et reconstructive, gestion de la douleur, réadaptation et dentisterie.

3.5 Modalités d'administration du test

Le test est fait après une évaluation morphologique et radiologique. Un échantillon de l'os atteint est prélevé par une biopsie au trocart ou une biopsie ouverte (chirurgicale). Le tissu est analysé dans un laboratoire de pathologie selon la méthode de PCR en temps réel décrite par Hay et ses collaborateurs [2007].

4 CONTEXTE TECHNOLOGIQUE

4.1 Nature de la technologie diagnostique

Complémentaire (pour confirmation du diagnostic morphologique et radiologique).

4.2 Brève description de la situation technologique actuelle

Ce test est effectué dans le laboratoire du demandeur depuis trois ans. Aucun équipement supplémentaire n'est nécessaire pour continuer à l'offrir. Le laboratoire demandeur est, à notre connaissance, le seul centre québécois offrant le test. Il n'existe pas de technologie comparable pour confirmer un diagnostic de dysplasie fibreuse, dont le diagnostic initial est fait morphologiquement et radiologiquement.

4.3 Brève description des avantages évoqués de la nouvelle technologie

La nouvelle technologie est utilisée pour faire le diagnostic différentiel avec d'autres maladies, y compris l'ostéosarcome, le fibrome non ossifiant, le kyste osseux monocaméral, le kyste osseux anévrysmal, et le fibrome chondromyxoïde [Tis, 2013; Raymond et Jaffe, 2009]. Le demandeur trouve également le test utile pour le diagnostic différentiel des myxomes des tissus mous. Ces diagnostics ont des traitements différents et requièrent différentes interventions chirurgicales.

4.4 Le coût de la technologie et des options

Selon les informations transmises dans la demande et celles disponibles dans le *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*, la valeur pondérée en 2012-2013 est de 127,0.

Aucune évaluation économique du test évalué n'a été publiée.

5 DONNÉES PROBANTES

5.1 La pertinence clinique

5.1.1 Remplacement d'un autre test

Cette analyse est complémentaire au diagnostic morphologique et radiologique mais ne remplace pas une autre analyse.

5.1.2 Valeur diagnostique ou pronostique

Le diagnostic différentiel de la dysplasie fibreuse pose certains problèmes et l'identification de la mutation génétique spécifique à la dysplasie fibreuse à l'aide de la PCR est très utile afin de différencier celle-ci d'autres maladies avec lesquelles elle peut parfois être confondue. Le diagnostic précis de la dysplasie fibreuse permet d'établir un pronostic et de déterminer le traitement approprié en évitant un surtraitement si la dysplasie fibreuse est confondue par exemple avec un ostéosarcome, une maladie grave pour laquelle le traitement et le suivi médical sont très différents.

5.1.3 Valeur thérapeutique

La confirmation du diagnostic par un test moléculaire permet un suivi et un traitement appropriés ainsi que la mise en place des mesures de prévention de blessures et de fractures étant donné le caractère fragilisant de la maladie au niveau squelettique. Le traitement est individualisé en fonction du pronostic et peut faire appel à différents spécialistes [Ricalde *et al.*, 2012; MacDonald-Jankowski, 2009].

5.2 Validité clinique

TERMES	PRÉSENCE	ABSENCE	SANS OBJET
Sensibilité	x		
Spécificité	x		
Valeur prédictive positive (VPP)	x		
Valeur prédictive négative (VPN)	x		
Rapport de vraisemblance (LR)		x	
Courbe ROC		x	

Quatre études portant sur la validité clinique du test PCR relativement au diagnostic de la dysplasie fibreuse ont été repérées [Tabareau-Delalande *et al.*, 2013; Lee *et al.*, 2012; Toyosawa *et al.*, 2007; Lietman *et al.*, 2005] (Tableau 1). Seule une des études [Lietman *et al.*, 2005] était prospective. Deux études [Tabareau-Delalande *et al.*, 2013; Toyosawa *et al.*, 2007] comparatives ont estimé la spécificité, la VPP et la VPN. La sensibilité variait de 58,3 % à 100 % dans les quatre études. La spécificité et la VPP étaient de 100 % dans deux études [Tabareau-Delalande *et al.*, 2013; Toyosawa *et al.*, 2007], et la VPN était de 100 % et de 58,8 % dans ces deux mêmes études. La raison principale du faible nombre d'échantillons analysables dans l'étude de Tabareau-Delalande était que les échantillons n'étaient pas informatifs, car l'ARN obtenu n'était pas en quantité ou en qualité suffisante pour les analyses PCR. Tabareau-Delalande et ses collaborateurs [2013] ont comparé les caractéristiques (sexe, âge, site de la lésion et sous-type histologique) des patients testés positifs par rapport à ceux testés négatifs, et n'ont trouvé aucune différence significative entre les deux groupes.

Tableau 1 Études qui ont évalué la validité clinique de la PCR pour le diagnostic de la dysplasie fibreuse

ÉTUDE	METHODE PCR	NOMBRE D'ÉCHANTILLONS DE DF ANALYSÉS	GROUPE TÉMOIN	SENSIBILITÉ % (n/N)	SPÉCIFICITÉ %	VPP %	VPN %
Lietman (2005)	PCR-RT	3/3 (DF) 13/13 (SMA) [†]	-	100 (3/3) 84,6 (11/13)			
Toyosawa (2007)	PCR-RFLP	9/9	5 cas de fibrome osseux	100 (9/9)	100 (5/5)	100 (9/9)	100 (5/5)
Lee (2012)	PCR	48/48 203 cas*	-	58,3 (28/48) 71,9 (146/203)			
Tabareau-Delalande (2013)	PCR- HRM et PCR- allèle-spécifique	51/91	40 autres lésions ostéofibreuses	45,1 (23/51)	100 (40/40)	100 (23/23)	58,8 (40/68)

Abréviations : DF : dysplasie fibreuse; HRM : high-resolution melting; RFLP : restriction fragment length polymorphism; RT : reverse transcription; SMA : syndrome McCune-Albright; VPP : valeur prédictive positive; VPN : valeur prédictive négative.

*Une méta-analyse de la littérature a permis d'obtenir 155 autres cas.

† Le syndrome McCune-Albright est composé d'une triade de conditions, y compris la dysplasie fibreuse.

5.3 Validité analytique (ou technique)

Aucune information sur la validité technique n'a été trouvée.

5.4 Les recommandations favorables d'introduction dans les autres juridictions

Un protocole français pour le diagnostic et les soins de la dysplasie fibreuse et du syndrome de McCune-Albright, publié par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2012, recommande la recherche de mutations du gène *GNAS1* uniquement si un prélèvement biopsique ou chirurgical est nécessaire à l'établissement du diagnostic. La recherche des mutations se fait sur un tissu osseux ou endocrinien, mais pas dans les cellules du sang périphérique. Aucune technique de recherche de mutation n'est spécifiée [HAS, 2012].

6 RÉPERCUSSIONS À ANTICIPER DE L'INTRODUCTION ÉVENTUELLE DE L'ANALYSE

6.1 Impact sur les ressources matérielles et humaines : n'a pas été analysé.

6.2 Conséquences économiques d'une introduction dans le système de santé et de services sociaux québécois : n'ont pas été analysées.

6.3 Principaux enjeux organisationnels, éthiques ou autres (social, juridique, politique) : n'ont pas été analysés.

7 AVIS EN BREF DE L'INESSS

Dysplasie fibreuse – détection des mutations 201 et 227 de *GNAS1* en utilisant la PCR en temps réel (code 60157)

Le statut de la technologie diagnostique :

- ☒ Établie
- ☐ Innovatrice
- ☐ Expérimentale (pour la recherche uniquement)
- ☐ Remplacement de la technologie : _____ qui devient obsolète

La recommandation de l'INESSS :

- ☒ Avis de recommandation de maintien
- ☐ Avis de refus de maintien
- ☐ Avis de réévaluation

Recommandation additionnelle :

- ☐ Lien à faire avec l'inscription de médicaments, si test compagnon
- ☐ Décision de production d'un guide d'usage optimal
- ☐ Production d'indicateurs, dans le cas d'un besoin de vigilance

RÉFÉRENCES

- Courtemanche C, Labonté S, Bélanger L. Duplex real-time PCR for rapid detection of GNAS1 arg201 and glu227 point mutations found in fibrous dysplasia, the McCune-Albright syndrome, and pituitary adenomas. *J Mol Diagn* 2010;12(6):909 [abstract ST60].
- Dumitrescu CE et Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:12.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Dysplasie fibreuse des os et syndrome de McCune-Albright. Saint-Denis La Plaine : HAS; 2012. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-09/ald_hors_liste_-_pnfs_sur_la_dysplasie_fibreuse_des_os.pdf.
- Hay R, MacRae E, Barber D, Khalil M, Demetrick DJ. BRAF mutations in melanocytic lesions and papillary thyroid carcinoma samples identified using melting curve analysis of polymerase chain reaction products. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131(9):1361-7.
- Lee SE, Lee EH, Park H, Sung JY, Lee HW, Kang SY, et al. The diagnostic utility of the GNAS mutation in patients with fibrous dysplasia: Meta-analysis of 168 sporadic cases. *Hum Pathol* 2012;43(8):1234-42.
- Lietman SA, Ding C, Levine MA. A highly sensitive polymerase chain reaction method detects activating mutations of the GNAS gene in peripheral blood cells in McCune-Albright syndrome or isolated fibrous dysplasia. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87(11):2489-94.
- MacDonald-Jankowski D. Fibrous dysplasia: A systematic review. *Dentomaxillofac Radiol* 2009;38(4):196-215.
- Raymond AK et Jaffe N. Conditions that mimic osteosarcoma. *Cancer Treat Res* 2009;152:85-121.
- Ricalde P, Kagliocca KR, Lee JS. Cranial fibrous dysplasia. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2012;24(3):427-41.
- Tabareau-Delalande F, Collin C, Gomez-Bouchet A, Decouvelaere AV, Bouvier C, Larousserie F, et al. Diagnostic value of investigating GNAS mutations in fibro-osseous lesions: A retrospective study of 91 cases of fibrous dysplasia and 40 other fibro-osseous lesions. *Mod Pathol* 2013 [Epub ahead of print].
- Tis JE. Overview of benign bone tumors in children and adolescents [site Web UpToDate]. Waltham, MA : Wolters Kluwer Health; 2013. Disponible à : <http://www.uptodate.com>.
- Toyosawa S, Yuki M, Kishino M, Ogawa Y, Ueda T, Murakami S, et al. Ossifying fibroma vs fibrous dysplasia of the jaw: Molecular and immunological characterization. *Mod Pathol* 2007;20(3):389-96.