

AVIS

Détection de la mutation responsable de la
mucopolipidose de type II au Saguenay-Lac-
St-Jean

GNPTAB : c.3503_3504delTC (L1168fsX5)

(Référence - 2017.02.006)

Transmission au ministre : 10 janvier 2018
Publication officielle : 12 mars 2018

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

DÉTECTION DE LA MUTATION RESPONSABLE DE LA MUCOLIPIDOSE DE TYPE II AU SAGUENAY-LAC-ST-JEAN GNPTAB : c.3503_3504delTC (L1168fsX5) (RÉFÉRENCE - 2017.02.006)

Avis d'évaluation

1 INFORMATION GÉNÉRALE

1.1 Demandeur : CHU Sainte-Justine

1.2 Date de transmission de l'avis au ministre : 10 janvier 2018

1.3 Date de publication de l'avis : 12 mars 2018

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information fournie par les personnes en charge de l'analyse dans les laboratoires concernés 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

Tous les membres du comité ont participé aux délibérations et aucun ne s'est retiré au moment de formuler la recommandation.

Lecture externe et accompagnement scientifique

La lecture externe et l'accompagnement scientifique sont des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes et les experts accompagnateurs valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise respectif.

Aux fins de validation du présent avis, l'experte consultée est :

- **D^{re} Rachel Laframboise**, médecin généticienne, Centre hospitalier de l'Université Laval.

2 RÉSUMÉ

Description de la maladie

La mucopolipidose de type II (ML II) est une maladie récessive grave dont la fréquence est estimée à une naissance sur 6 084 dans la population originaire du Saguenay-Lac-Saint-Jean (SLSJ) dû à un effet fondateur. L'espérance de vie des patients atteints de la ML II est de moins de 10 ans. Une mutation unique, *GNPTAB* : c.3503_3504delTC est responsable de l'inactivation de la N-acétylglucosaminyl -1-phosphotransférase engendrant le phénotype de la ML II (retard de croissance, anomalies osseuses et squelettiques, dysmorphie faciale, peau indurée, retard de développement et cardiomégalie).

Situation actuelle

L'analyse des oligosaccharides urinaires, permettant d'orienter le diagnostic vers la ML II, est présentement disponible dans le *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*, toutefois la détection de la mutation responsable de cette maladie est réalisée hors Québec.

Valeur diagnostique

Six études réalisées hors Québec ont démontré, par séquençage, la présence de la mutation c.3503_3504delTC à l'état homozygote ou hétérozygote composé chez des patients présentant un phénotype typique (ML II) ou atténué (ML III). De plus, une étude québécoise a été réalisée chez les parents de 16 patients décédés de ML II. Celle-ci a permis de mettre en évidence la mutation c.3503_3504delTC chez 100 % des 27 parents testés et a permis de déterminer que la forte prévalence de la ML II dans cette population était due uniquement à cette mutation.

Validité analytique

La recherche bibliographique n'a pas permis de repérer d'études visant à évaluer la performance analytique du séquençage de type Sanger pour identifier la mutation *GNPTAB* : c.3504_d3504delTC. Le demandeur a fourni des traces de séquence provenant de 2 échantillons négatifs et de 2 échantillons hétérozygotes pour la mutation d'intérêt.

Impacts budgétaires

L'ajout de l'analyse permettant la recherche de la mutation fondatrice pour la ML II par séquençage Sanger pourrait générer une réduction de coûts d'environ 90 000 \$ pour le total des trois premières années, essentiellement en raison du rapatriement des 354 séquençages réalisés hors Québec.

Positions ou orientations d'organisations d'intérêt

Le comité de génétique de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada et le comité de pratiques cliniques du Collège canadien de généticiens médicaux ont émis des lignes directrices visant à mettre à jour les recommandations de dépistage préconception et postconception pour les couples à risque d'être porteurs de

mutations responsables de maladies autosomiques dominantes, autosomiques récessives et liées au chromosome X. On y recommande que les couples originaires du SLSJ fassent l'objet d'une investigation de leurs antécédents familiaux sur 3 générations étant donné un effet fondateur régional pour la ML II et soient référés en conseil génétique.

3 ANALYSE ET TECHNIQUE ÉVALUÉE

3.1 Nom et objectifs de l'analyse

La recherche de la mutation fondatrice de la mucopolidose de type II a pour objectifs :

- De confirmer un diagnostic de ML II;
- De déterminer le statut de porteur pour la mutation *GNPTAB* : c.3503_3504delTC;
- Le dépistage prénatal de la ML II.

3.2 Description de la méthode

La recherche de mutation sera réalisée à l'aide de la méthode de séquençage de Sanger [Sanger *et al.*, 1977]. Le principe de cette méthode de séquençage, dite par terminaison de chaîne, consiste à amorcer la polymérisation de l'ADN à l'aide d'une amorce complémentaire à une partie du fragment d'ADN à séquencer, préalablement amplifié par PCR (amplification en chaîne par polymérase). L'élongation de l'amorce est réalisée par une ADN polymérase en présence des quatre désoxyribonucléotides (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) ainsi que d'une faible concentration de didésoxyribonucléotides marqués d'un fluorochrome unique (ddNTP*) : ddATP, ddCTP, ddGTP ou ddTTP. L'incorporation aléatoire d'un ddNTP* en cours d'élongation provoque l'arrêt de la polymérisation du nouveau brin. Il en résulte un mélange de fragments d'ADN de tailles variables qui se terminent tous par un nucléotide marqué. Les fragments sont ensuite séparés en fonction de leur taille par électrophorèse capillaire, puis détectés au moyen d'un laser qui excite le fluorochrome du ddNTP terminal. La séquence des fluorochromes, analysée par ordinateur, correspond à celle des bases de l'ADN original. L'analyse des séquences est réalisée avec le programme Mutation Surveyor puis vérifiée manuellement par deux professionnels.

3.3 Modalité d'administration du test selon le demandeur

Pour un patient à l'interne, l'échantillon sera prélevé au centre de prélèvement du CHU Sainte-Justine, l'échantillon sera acheminé au laboratoire clinique de biologie moléculaire du CHU Sainte-Justine où l'ADN sera extrait et la réaction de PCR-séquençage sera effectuée.

Pour un patient de l'externe, l'échantillon sera prélevé dans le centre de prélèvement local, il sera ensuite acheminé rapidement au laboratoire clinique de

biologie moléculaire du CHU Sainte-Justine où l'ADN sera extrait et la réaction de PCR-séquençage sera effectuée.

Le laboratoire accepte également les échantillons d'ADN extraits par un laboratoire clinique de biologie moléculaire extérieur pour ce type d'analyse.

Le temps de réponse pour cette analyse est de moins d'un mois pour les demandes régulières et de moins de 10 jours pour des demandes urgentes.

3.4 Société ou concepteur

Il s'agit d'une analyse « maison »

3.5 Homologation

Analyse maison non homologuée par Santé Canada ou la FDA.

3.6 Valeur pondérée : 199,90

4 CONTEXTE

4.1 Patients ciblés

Les individus ciblés ont :

- des antécédents familiaux de ML II et 1), sont originaires du Saguenay-Lac-Saint-Jean ou 2), ont un cas index positif pour la mutation *GNPTAB* : c.3503_3504delTC;
- des symptômes de ML II.

4.2 Description de la maladie visée

La mutation génétique *GNPTAB* : c.3503_3504delTC engendre un changement de cadre de lecture et l'insertion prématurée d'un codon stop après 5 acides aminés (L1168fsX5). Cette mutation engendre une sous-unité β de l'enzyme N-acétylglucosaminyl -1- phosphotransférase non fonctionnelle [Kudo *et al.*, 2006]. Ceci cause un défaut de phosphorylation et de localisation des enzymes lysosomales et entraîne une accumulation des substrats lysosomaux [Paik *et al.*, 2005]. Les porteurs de 2 allèles dysfonctionnels à l'état homozygote ou hétérozygote composé sont atteints de la ML II. Par opposition à la ML II, la ML III survient lorsqu'un patient est porteur de 2 allèles mutés du gène *GNPTAB* dont au moins un confère une certaine activité enzymatique [Kudo *et al.*, 2006].

Les symptômes de la ML II sont présents dès la première année de vie et souvent observables avant l'âge de 2 mois [Tappino *et al.*, 2009]. La ML II est caractérisée par un retard de croissance, des anomalies osseuses et squelettiques, une dysmorphie faciale, une peau indurée, un retard de développement et une cardiomégalie¹.

¹ Orphanet. Mucopolysaccharidose de type II [site Web], disponible à : http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=576 (consulté le 3 novembre 2017).

Il n'existe pas de traitement spécifique pour la ML II. Bien que certains patients survivent jusqu'à l'adolescence, la majorité décède des suites de troubles cardiaques ou de maladies respiratoires avant d'atteindre l'âge de 10 ans [Wraith, 2013].

La ML II a une prévalence de moins de 1 naissance sur 1 000 000². À cause d'un effet fondateur dans la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean, la prévalence de cette maladie récessive est d'une naissance sur 6 184 et la fréquence de porteur de la mutation c.3503_3504delTC est estimée à un individu sur 39 [Plante *et al.*, 2008; De Braekeleer, 1991].

4.3 Nombre d'analyses prévues et de patients visés

Selon le demandeur, 10 à 20 analyses par an sont à prévoir pour la population desservie par le CHU Sainte-Justine. Le demandeur considère que le volume des envois hors Québec actuel peut être pris en charge par son laboratoire (tableau 1).

4.4 Situation actuelle

L'analyse génétique est actuellement réalisée hors Québec.

En absence de l'analyse, le diagnostic préliminaire de la ML II repose sur l'ensemble des signes et symptômes cliniques ainsi que sur l'analyse du profil des oligosaccharides urinaires³ (code d'analyse 50580 du *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* - ci-après nommé *Répertoire*), mais les individus porteurs de la mutation ne peuvent être identifiés.

4.5 Données médico-administratives

En 2013-2014, 2014-2015 et 2015-2016, l'analyse a été réalisée à l'extérieur du Québec à 19, 54 et 354 reprises (Tableau 1).

Tableau 1 Envois hors Québec pour la détection des mutations du gène *GNPTAB*

ANNÉES	NOMBRE D'ANALYSES	COÛT MOYEN* (\$)	COÛT TOTAL (\$)
2013-2014	7	694	4 858
2014-2015	55	655	36 043
2015-2016	354	288	101 933

* La comptabilisation des analyses réalisées hors du Québec ne permet pas de déterminer si l'analyse moléculaire se limite à la mutation proposée, à une région du gène ou au gène en entier.

² Orphanet. Mucopolidose de type II [site Web], disponible à : http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=576 (consulté le 3 novembre 2017).

³ Information obtenue lors d'un entretien téléphonique le 27 juillet 2017 avec D^r Jean-François Soucy, médecin généticien ayant formulé la demande d'ajout d'analyse au *Répertoire*.

4.6 Brève description des avantages allégués de l'analyse proposée

Le demandeur propose de réaliser cette analyse au Québec à meilleur coût et avec un temps de réponse plus court, ce qui serait avantageux dans la mesure où cette analyse est souvent demandée dans un contexte prénatal.

4.7 Assurance qualité

Suite au séquençage bidirectionnel, le professionnel s'assurera de la qualité des deux séquences obtenues et de l'absence de polymorphismes connus. Un contrôle négatif sans ADN sera testé pour vérifier l'absence de contamination des réactifs. Les séquences seront analysées avec le logiciel Mutation Surveyor ainsi que manuellement par deux professionnels de manière indépendante.

Le laboratoire du demandeur est certifié par Agrément Canada, par le Collège canadien des généticiens médicaux et participe aux contrôles de qualité externe SEC du College of American Pathologists (CAP) et à un taux de réussite de 100 % à celui-ci.

Selon le demandeur, afin d'assurer la qualité optimale de l'analyse :

- L'analyse des produits de PCR inclut toujours un contrôle sans ADN;
- Un contrôle positif est analysé simultanément;
- La séquence doit être interprétable dans les deux directions pour émettre un résultat;
- Le laboratoire s'engage à souscrire à un contrôle externe de qualité spécifique à la mucopolidose de type II dans l'éventualité où celui-ci devenait disponible;
- Dans l'intervalle, le laboratoire tentera de trouver un laboratoire partenaire externe agréé pour réaliser des échanges interlaboratoires.

5 DONNÉES PUBLIÉES

5.1 Valeur diagnostique

La recherche bibliographique a permis de repérer 11 études dont l'objectif était d'identifier quelles étaient les mutations responsables de la ML II et de la ML III par séquençage direct :

- 1 étude réalisée au Québec dans la population ciblée par l'analyse proposée [Plante *et al.*, 2008];
- 6 études réalisées en Amérique, en Europe et en Israël ont identifié des mutations responsables de la ML II et de la ML III dans ces populations et ont rencontré la mutation c.3503_3504delTC [Cury *et al.*, 2013; Cathey *et al.*, 2010; Encarnação *et al.*, 2009; Tappino *et al.*, 2009; Bargal *et al.*, 2006; Kudo *et al.*, 2006];
- 4 études réalisées dans des populations asiatiques ont permis d'identifier des mutations responsables de la ML II et de ML III sans rencontrer la mutation c.3503_3504delTC [Yang *et al.*, 2017; Liu *et al.*, 2016; Otomo *et al.*, 2009; Paik *et al.*, 2005].

Étude réalisée par Plante et ses collaborateurs [2008]

Une étude rétrospective québécoise avait pour but de déterminer la cause de la forte prévalence de la ML II dans la population originaire du Saguenay-Lac-Saint-Jean (SLSJ). L'étude a été réalisée chez 27 parents (porteurs obligatoires) de patients décédés des suites de la ML II. Les 21 exons du gène *GNPTAB* ont d'abord été séquencés chez 12 parents et 12 témoins sains sélectionnés parmi les patients du Centre d'étude du polymorphisme humain (CEPH). Les variants hétérozygotes détectés chez les 12 parents ont ensuite été recherchés par séquençage chez les 15 autres parents et chez 50 témoins sains. Tous les parents étaient porteurs hétérozygotes pour la mutation c.3503_3504delTC et aucun des témoins n'était porteur de celle-ci.

En conclusion, les auteurs estiment avoir identifié la mutation responsable de la ML II au SLSJ. En effet, la mutation c.3503_3504delTC a été identifiée chez l'ensemble des 27 parents porteurs obligatoires originaires du SLSJ. D'après les auteurs, cette information permettra de confirmer un diagnostic prénatal plus tôt lors de la grossesse et permettra de déterminer le statut de porteur des individus originaires du SLSJ, ce qui est d'une grande importance puisqu'il n'existe présentement aucun traitement pour la ML II [Plante *et al.*, 2008].

Séquençage du gène *GNPTAB* chez des patients avec un phénotype de ML II et de ML III

Les 10 autres études retenues ont été réalisées dans le but de déterminer les mutations du gène *GNPTAB* responsables de la ML II et de la ML III. La majorité des individus testés dans ces études étaient atteints de ML II ou de ML III alors que certains étaient des porteurs obligatoires et d'autres, des individus chez qui le statut

de porteur devait être vérifié. À l'exception de l'étude réalisée par Kudo et ses collaborateurs [2006], les études précisait que le diagnostic de mucopolipidose avait été déterminé par les manifestations cliniques, biochimiques, radiologiques ou moléculaires. Dans 6 études réalisées aux États-Unis [Cathey *et al.*, 2010; Kudo *et al.*, 2006], au Brésil [Cury *et al.*, 2013], au Portugal [Encarnaçao *et al.*, 2009], en Italie [Tappino *et al.*, 2009] et en Israël [Bargal *et al.*, 2006], l'allèle muté c.3503_3504delTC a été le plus fréquemment rencontré (tableau 2) chez les patients présentant un phénotype de ML II. Dans les 4 autres études, réalisées en Corée [Yang *et al.*, 2017; Paik *et al.*, 2005] en Chine [Liu *et al.*, 2016] et au Japon [Otomo *et al.*, 2009], cette même mutation n'a pas été identifiée du tout. Toutes ces études démontrent le lien entre les mutations du gène *GNPTAB* et les phénotypes de ML II et de ML III.

Tableau 2 Études identifiant la mutation *GNPTAB* : c.3503_3504delTC par séquençage et prévalence chez les patients atteints de ML II

ÉTUDE	OBJECTIF	DIAGNOSTIC DE ML II	PATIENTS ML II	MUTATION L1168fsX5*	ALLÈLES MUTÉS
Bargal <i>et al.</i> , 2006 Israël	Analyse du gène <i>GNPTAB</i> dans des familles atteintes	Clinique, radiologique, biochimique	21	11 hmz	10 dif
Kudo <i>et al.</i> , 2006 É.-U.	Démontrer que la ML II et la ML III sont causées par des mutations du gène <i>GNPTAB</i>	ND	9	1 hmz 6 htz 1 / ind	8 dif 1 ind
Tappino <i>et al.</i> , 2009 Italie	Analyse du gène <i>GNPTAB</i> chez des patients atteints de ML II et de ML III	Clinique, radiologique, biochimique	41	14 hmz 17 htz 1 / ind	20 dif 2 ind
Encarnaçao <i>et al.</i> , 2009 Portugal	Analyse des gènes <i>GNPTAB</i> et <i>GNPTG</i> chez des patients ML II et ML III	Biochimique	8	4 hmz 1 htz	6 dif
Cathey <i>et al.</i> , 2010 É.-U.	Présenter une perspective globale de la ML II et de la ML III	Clinique, moléculaire, biochimique	32	5 hmz 13 htz	30 dif 1 ind
Cury <i>et al.</i> , 2013 Brésil	Analyser le gène <i>GNPTAB</i> chez les patients ML II et ML III du Brésil	Biochimique	8	3 hmz 2 htz	5 dif 3 ind

Abréviations : Dif : différents; Hmz : homozygote; Htz : hétérozygote; ind : indéterminé ML II : mucopolipidose de type II.

*Appellation protéique de la mutation *GNPTAB* : 3503_3504delTC.

Dans chacune de ces études, l'analyse du gène *GNPTAB*, lorsque réalisée chez un parent des patients atteints de ML II, a validé l'une des deux mutations retrouvées chez les patients.

Bargal et ses collaborateurs [2006] ont conclu que les outils moléculaires tels que le séquençage permettent maintenant la détection des porteurs dans les familles à risque et fournissent une option de diagnostic préimplantation pour les couples à risque.

Suite à leurs résultats, Cury et ses collaborateurs [2013] ont conclu que l'analyse du gène *GNPTAB* devrait débiter par l'exon 19, où se situe la mutation c.3503_3504delTC, optimisant ainsi l'investigation et réduisant les coûts.

Paik et ses collaborateurs [2005] ont conclu que l'identification des mutations responsables de la ML II et de la ML III devrait procurer des informations diagnostiques prénatales plus précises aux familles. En ce sens, Yang et ses collaborateurs [2017] ont démontré un diagnostic prénatal de ML II lors de 2 grossesses par le séquençage du gène *GNPTAB*.

5.2 Valeur pronostique

Aucune étude n'a été retenue puisque l'analyse proposée par le centre demandeur n'a pas pour objectif de prévoir l'évolution de la maladie ou d'anticiper un changement futur de l'état de santé.

5.3 Valeur thérapeutique

Aucune étude n'a été retenue puisque l'analyse proposée par le centre demandeur n'a pas pour objectif de permettre le choix ou la modification d'un traitement.

5.4 Validité analytique

Aucune étude visant à valider la performance analytique du séquençage de Sanger pour la détection de la mutation c.3503_3504delTC n'a été repérée.

5.5 Données fournies par le demandeur

Le demandeur a fourni les analyses de séquences réalisées avec Mutation Surveyor du séquençage de la région d'intérêt du gène *GNPTAB* provenant de 2 patients exempts (annexe A) et de deux patients hétérozygotes avec la mutation c.3503_3504delTC (annexe B).

6 IMPACTS BUDGÉTAIRES

L'analyse d'impact budgétaire considère les coûts liés à l'ajout au *Répertoire* de l'analyse permettant la recherche de la mutation fondatrice c.3503_3504delTC du gène *GNPTAB* pour la ML II par séquençage Sanger. Les coûts sont projetés sur un horizon temporel de 3 ans selon la perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). L'analyse repose sur des données épidémiologiques, ainsi que sur des hypothèses appuyées par des études cliniques et l'opinion

d'experts. L'évaluation des coûts est présentée au tableau 3. Les principales hypothèses émises pour les fins de l'analyse sont les suivantes :

- L'analyse proposée par le demandeur ciblerait tous les individus avec des antécédents familiaux de ML II (dépistage et diagnostic prénatal) ainsi que les patients symptomatiques.
- L'analyse proposée a fait l'objet de 354 envois hors Québec en 2015-2016 à un coût moyen de 288 \$ par analyse. Le rapatriement de l'ensemble de ces tests est prévu dès la première année suivant un ajout de l'analyse au *Répertoire*.
- Selon l'opinion d'experts consultés, le nombre de tests réalisés une fois l'analyse introduite au *Répertoire* devrait être similaire au nombre d'analyses actuellement envoyées hors Québec.
- Selon la plus récente mise à jour du bilan démographique du Québec de l'Institut de la statistique du Québec, le taux d'accroissement de la population était de 0,61 % en 2015.
- Il est anticipé que 358, 361 et 363 analyses seraient réalisées au cours des trois prochaines années, respectivement.
- Ces analyses représenteraient 100 % des analyses prévues pour les patients du système de santé public québécois.
- La valeur pondérée proposée par le demandeur est de 199,90.

Tableau 3 Coûts liés à l'introduction au Répertoire de l'analyse permettant la recherche de la mutation fondatrice pour la mucopolysaccharidose de type II par séquençage Sanger

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario de base : <u>sans</u> l'ajout de l'analyse permettant la recherche de la mutation fondatrice pour la mucopolysaccharidose de type II au <i>Répertoire</i>				
Analyses hors Québec	358	361	363	1 082
Coûts	101 908 \$	102 762 \$	103 332 \$	308 002 \$
Nouveau scénario : <u>avec</u> l'ajout de l'analyse permettant la recherche de la mutation fondatrice pour la mucopolysaccharidose de type II au <i>Répertoire</i>				
Analyses Sanger	358	361	363	1 082
Coûts	71 564 \$	72 164 \$	72 564 \$	216 292 \$
Impact net	-30 344 \$	-30 598 \$	-30 768 \$	-91 710 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, réduction de coûts la plus élevée			- 127 577 \$
	Pour 3 ans, réduction de coûts la plus faible			-81 515 \$

Ainsi, l'ajout de l'analyse permettant la recherche de la mutation fondatrice pour la ML II par séquençage Sanger pourrait générer une réduction de coûts d'environ 90 000 \$ pour le total des trois premières années.

7 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

Selon le demandeur, aucune modification significative de la prise en charge des patients n'est anticipée. Toutefois, compte tenu du fait que les délais pour obtenir les résultats de l'analyse pourraient être plus courts, lors de l'utilisation de l'analyse pour l'établissement d'un diagnostic prénatal, cela pourrait éventuellement avoir un impact sur le choix de poursuivre ou d'interrompre la grossesse.

8 POSITIONS OU ORIENTATIONS D'ORGANISATIONS D'INTÉRÊT CONCERNANT L'ANALYSE ÉVALUÉE

Le comité de génétique de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada et le comité de pratiques cliniques du Collège canadien de généticiens médicaux ont conjointement émis des lignes directrices concernant le dépistage des maladies génétiques dans le contexte de planification des naissances.

Concernant la ML II, la ligne directrice est de revoir attentivement les antécédents familiaux sur 3 générations des couples originaires de régions où l'on retrouve cet effet fondateur. Lorsque les 2 partenaires sont identifiés porteurs d'une même condition récessive, le couple devrait être rapidement référé pour le conseil génétique, préférablement avant la conception ou aussitôt que possible durant la grossesse.

De façon générale, la ligne directrice recommande d'effectuer les analyses spécifiques afin de poser le diagnostic prénatal, en néonatalité ou les analyses post mortem spécifiques en pathologie ou à l'autopsie afin de déterminer le diagnostic et les risques de récives [Wilson *et al.*, 2016].

9 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Détection de la mutation responsable de la mucopolidose de type II au Saguenay-Lac-Saint-Jean

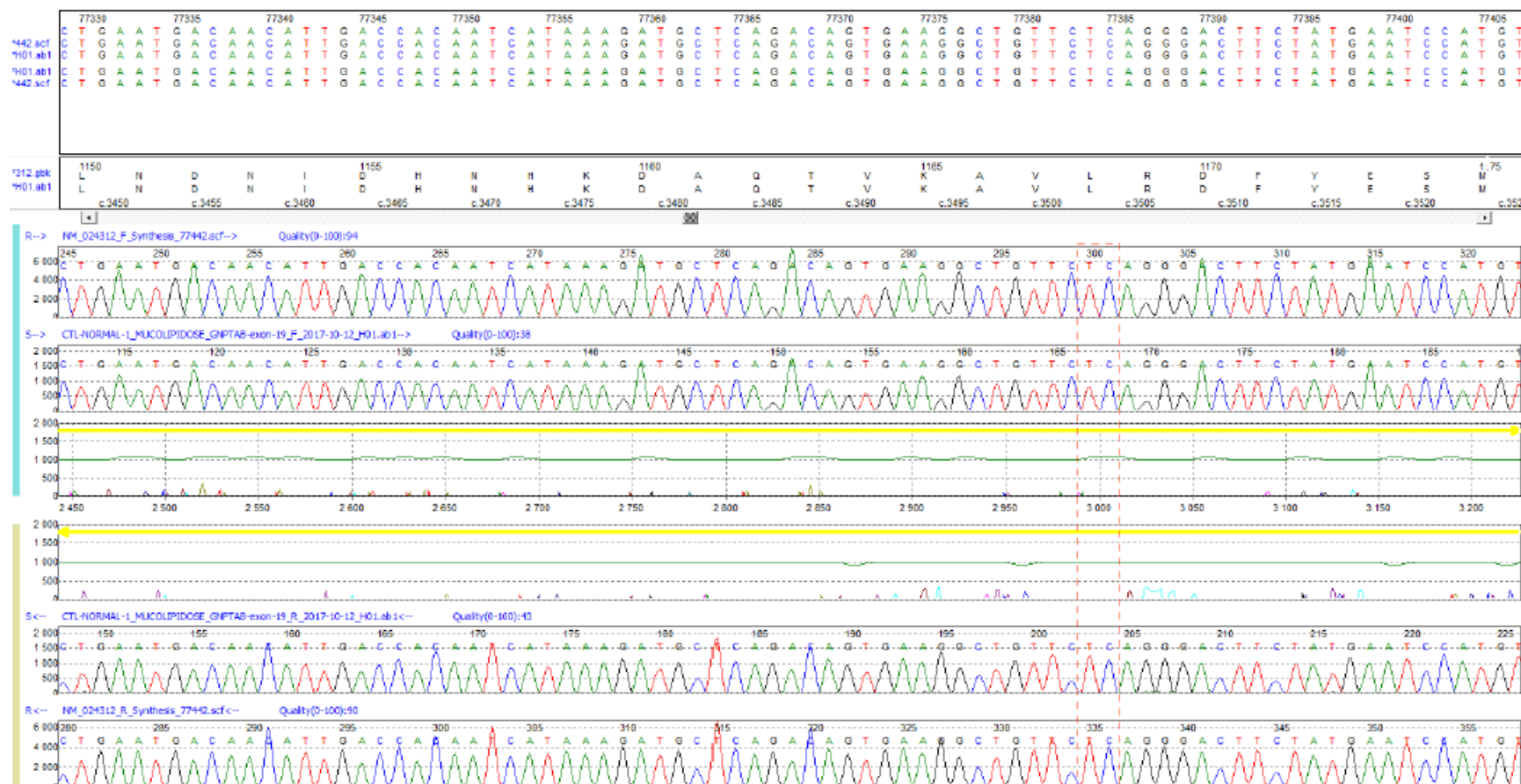
La recommandation de l'INESSS

- ☒ Introduction de l'analyse dans le *Répertoire*
- ☐ Refus d'introduction de l'analyse dans le *Répertoire*

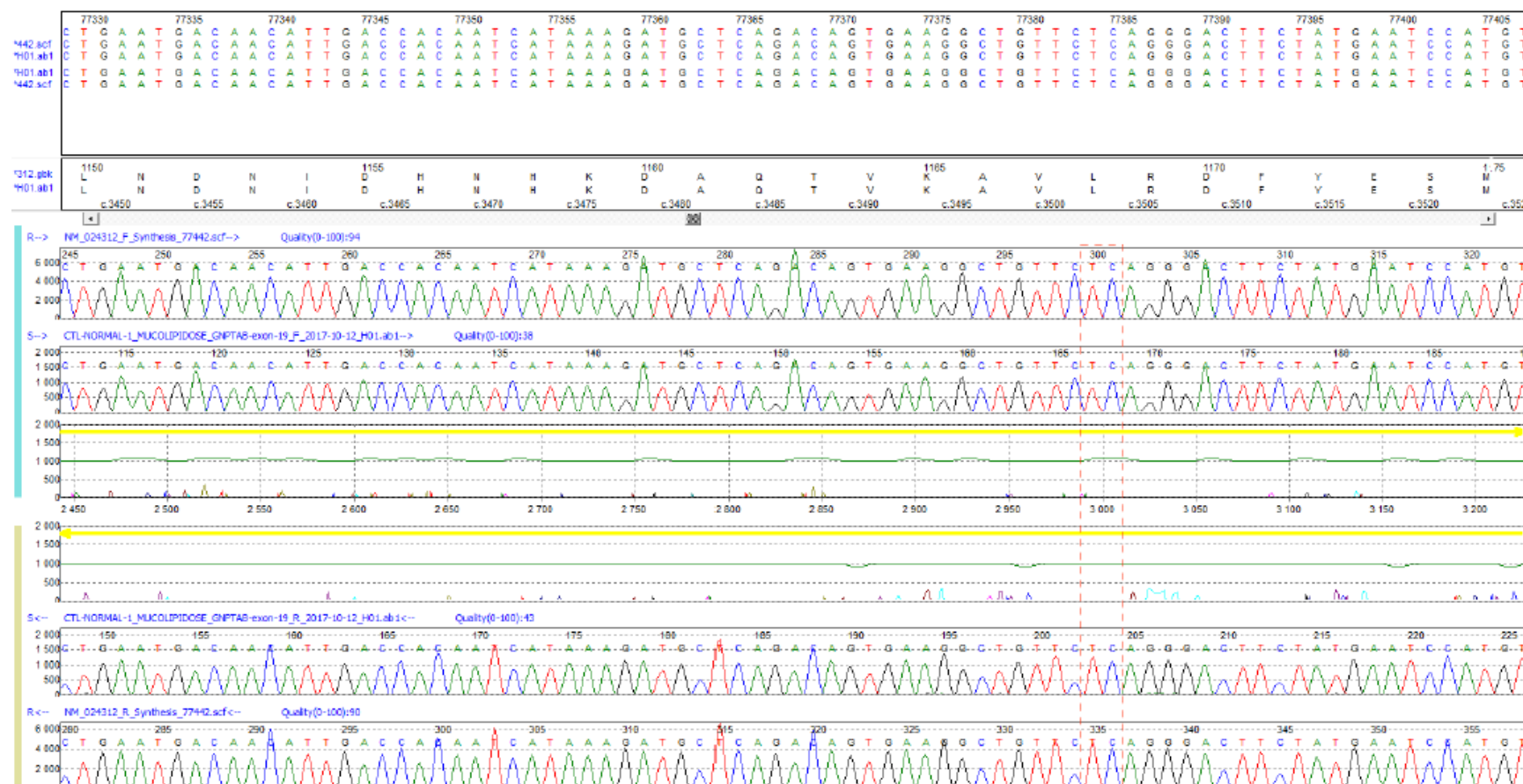
Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ L'utilité clinique de l'analyse dans certains contextes est reconnue.
- ✓ Le choix de la méthode (séquençage Sanger) est questionné notamment en raison de son coût.
- ✓ Le CSABM recommande au laboratoire demandeur de préciser les éléments suivants :
 - s'assurer que la perte allélique est examinée;
 - compléter le devis analytique avec un nombre suffisant d'échantillons.

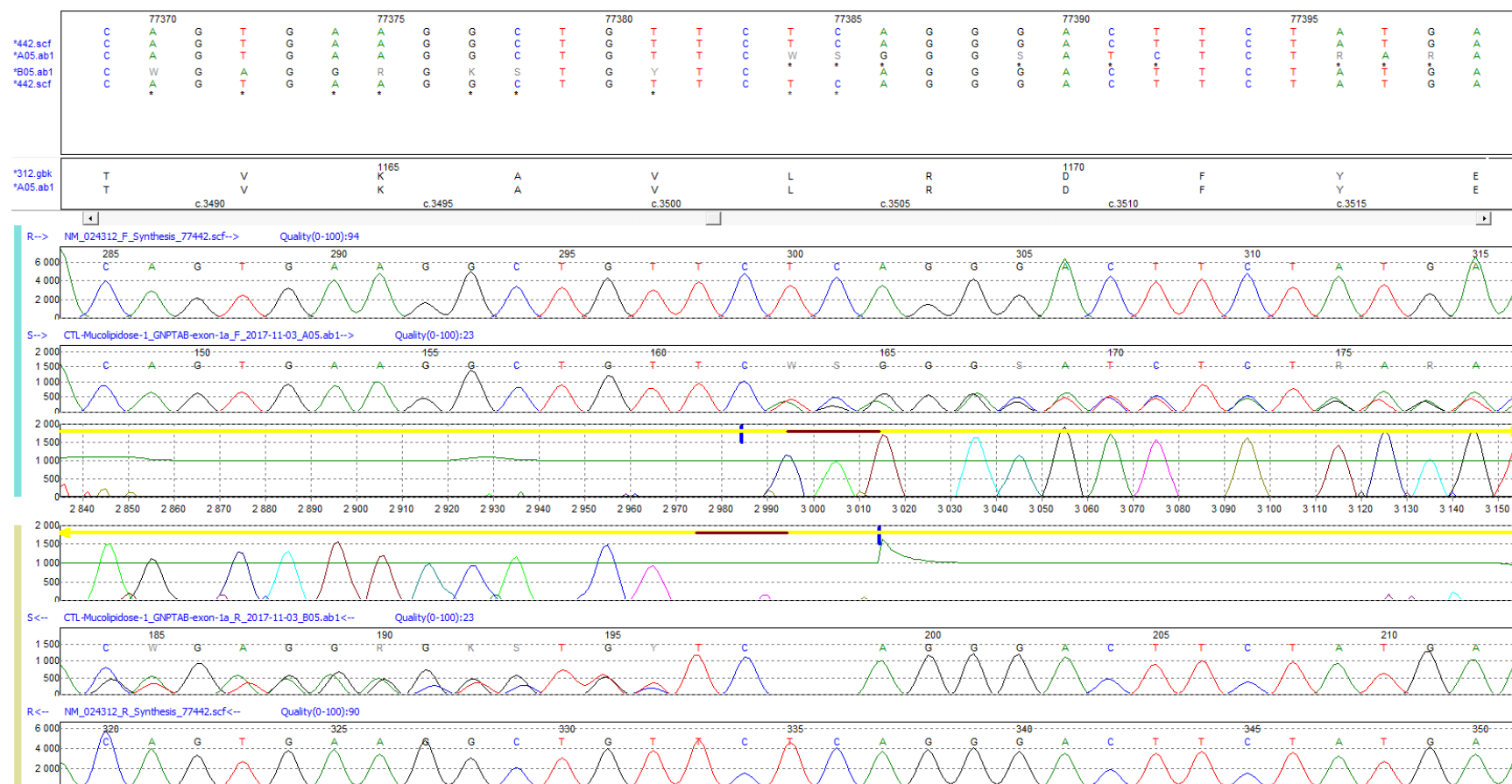
ANNEXE A Électrophorégrammes de la séquence contrôle du gène *GNPTAB* : c.3503_3504



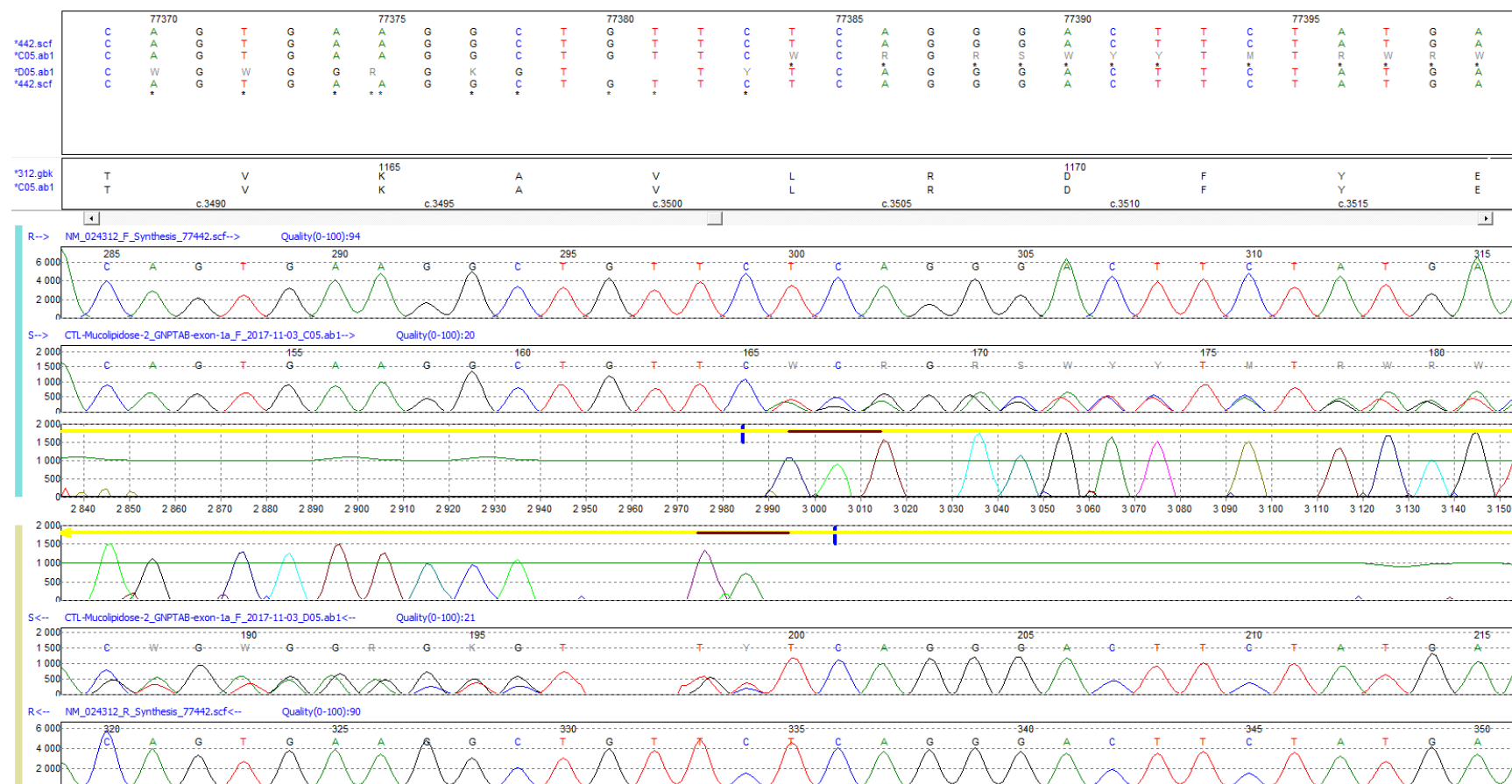
ANNEXE A (suite)



ANNEXE B Électrophorégrammes de la séquence hétérozygote *GNPTAB* : c.3503_3504delTC



ANNEXE B (suite)



RÉFÉRENCES

- Bargal R, Zeigler M, Abu-Libdeh B, Zuri V, Mandel H, Ben Neriah Z, et al. When Mucopolipidosis III meets mucopolipidosis II: GNPTA gene mutations in 24 patients. *Mol Genet Metab* 2006;88(4):359-63.
- Cathey SS, Leroy JG, Wood T, Eaves K, Simensen RJ, Kudo M, et al. Phenotype and genotype in mucopolipidoses II and III alpha/beta: A study of 61 probands. *J Med Genet* 2010;47(1):38-48.
- Cury GK, Matte U, Artigalas O, Alegria T, Velho RV, Sperb F, et al. Mucopolipidosis II and III alpha/beta in Brazil: Analysis of the GNPTAB gene. *Gene* 2013;524(1):59-64.
- De Braekeleer M. Hereditary disorders in Saguenay-Lac-St-Jean (Quebec, Canada). *Hum Hered* 1991;41(3):141-6.
- Encarnaçao M, Lacerda L, Costa R, Prata MJ, Coutinho MF, Ribeiro H, et al. Molecular analysis of the GNPTAB and GNPTG genes in 13 patients with mucopolipidosis type II or type III – identification of eight novel mutations. *Clin Genet* 2009;76(1):76-84.
- Kudo M, Brem MS, Canfield WM. Mucopolipidosis II (I-cell disease) and mucopolipidosis IIIA (classical pseudo-Hurler polydystrophy) are caused by mutations in the GlcNAc-phosphotransferase alpha/beta-subunits precursor gene. *Am J Hum Genet* 2006;78(3):451-63.
- Liu S, Zhang W, Shi H, Yao F, Wei M, Qiu Z. Mutation analysis of 16 mucopolipidosis II and III alpha/beta Chinese children revealed genotype-phenotype correlations. *PLoS One* 2016;11(9):e0163204.
- Otomo T, Muramatsu T, Yorifuji T, Okuyama T, Nakabayashi H, Fukao T, et al. Mucopolipidosis II and III alpha/beta: Mutation analysis of 40 Japanese patients showed genotype-phenotype correlation. *J Hum Genet* 2009;54(3):145-51.
- Paik KH, Song SM, Ki CS, Yu HW, Kim JS, Min KH, et al. Identification of mutations in the GNPTA (MGC4170) gene coding for GlcNAc-phosphotransferase alpha/beta subunits in Korean patients with mucopolipidosis type II or type IIIA. *Hum Mutat* 2005;26(4):308-14.
- Plante M, Claveau S, Lepage P, Lavoie EM, Brunet S, Roquis D, et al. Mucopolipidosis II: A single causal mutation in the N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase gene (GNPTAB) in a French Canadian founder population. *Clin Genet* 2008;73(3):236-44.
- Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1977;74(12):5463-7.
- Tappino B, Chuzhanova NA, Regis S, Dardis A, Corsolini F, Stroppiano M, et al. Molecular characterization of 22 novel UDP-N-acetylglucosamine-1-phosphate transferase alpha- and beta-subunit (GNPTAB) gene mutations causing mucopolipidosis types IIalpha/beta and IIIalpha/beta in 46 patients. *Hum Mutat* 2009;30(11):E956-73.

- Wilson RD, De Bie I, Armour CM, Brown RN, Campagnolo C, Carroll JC, et al. Joint SOGC-CCMG opinion for reproductive genetic carrier screening: An update for all Canadian providers of maternity and reproductive healthcare in the era of direct-to-consumer testing. *J Obstet Gynaecol Can* 2016;38(8):742-62.e3.
- Wraith JE. Mucopolysaccharidoses and mucolipidoses. *Handb Clin Neurol* 2013;113:1723-9.
- Yang M, Cho SY, Park HD, Choi R, Kim YE, Kim J, et al. Clinical, biochemical and molecular characterization of Korean patients with mucopolipidosis II/III and successful prenatal diagnosis. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):11.

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

Québec 

Siège social

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

Bureau de Montréal

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

inesss.qc.ca

