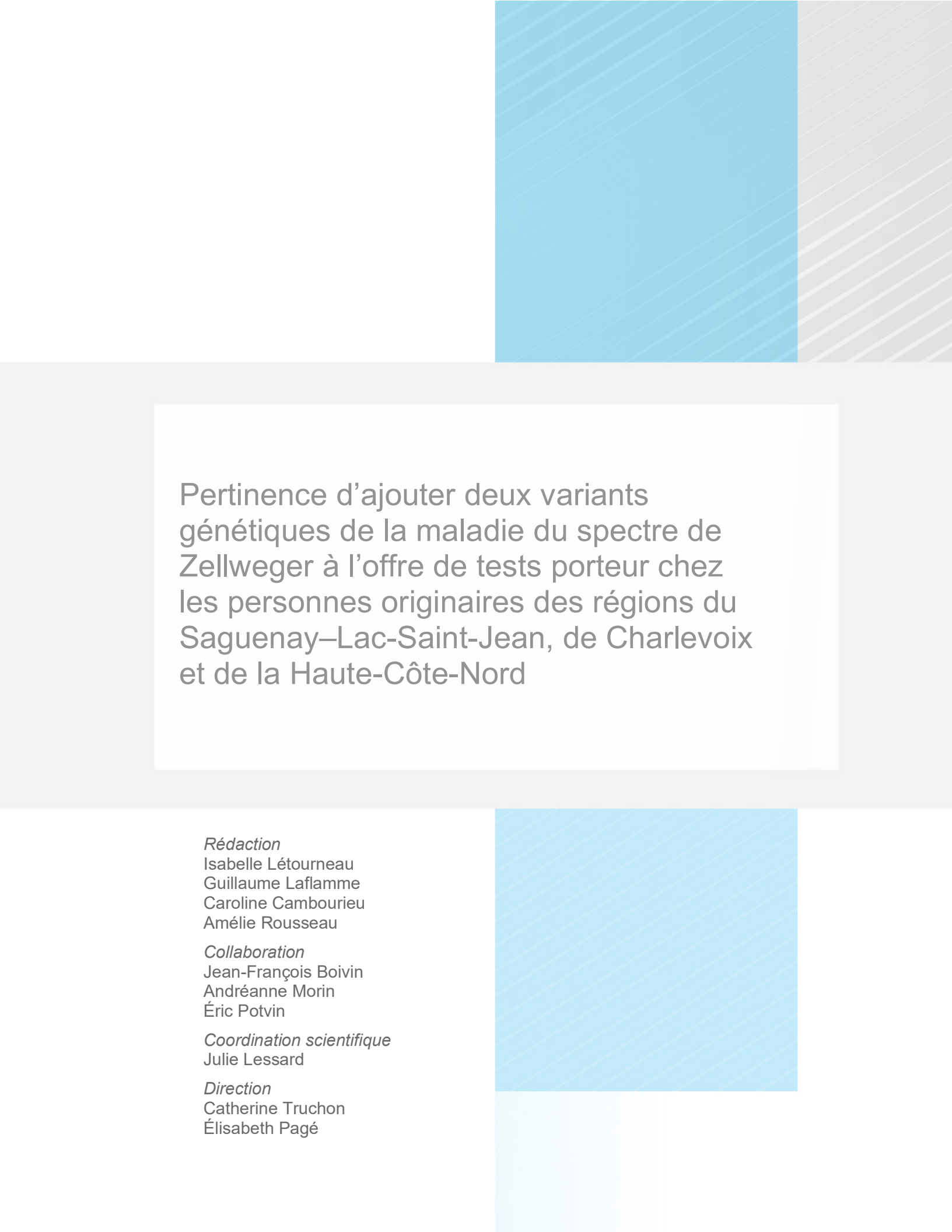


AVIS

Pertinence d'ajouter deux variants génétiques de la maladie du spectre de Zellweger à l'offre de tests de porteur chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord

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

Direction de l'évaluation et de la pertinence
des modes d'intervention en santé



Pertinence d'ajouter deux variants génétiques de la maladie du spectre de Zellweger à l'offre de tests porteur chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord

Rédaction

Isabelle Létourneau
Guillaume Laflamme
Caroline Cambourieu
Amélie Rousseau

Collaboration

Jean-François Boivin
Andréanne Morin
Éric Potvin

Coordination scientifique
Julie Lessard

Direction

Catherine Truchon
Élisabeth Pagé

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteur et auteures principaux

Isabelle Létourneau, Ph. D.
Guillaume Laflamme, Ph. D.
Caroline Cambourieu, Ph. D.
Amélie Rousseau, Ph. D.

Collaborateurs et collaboratrice internes

Jean-François Boivin, M.D., D. Sc.
Andréanne Morin, Ph. D.
Éric Potvin, Ph. D.

Collaborateurs externes

Simon Gravel, CARTaGENE
Alex Diaz-Papkovich, équipe GenorefQ
Guillaume Lettre, équipe GenorefQ
Ken Sin Lo, équipe GenorefQ

Coordonnatrice scientifique

Julie Lessard, Ph. D.

Adjointe à la direction

Élisabeth Pagé, Ph. D., M.B.A.

Directeur ou directrice

Catherine Truchon, Ph. D., M. Sc. Adm.

Repérage de l'information scientifique

Lysane St-Amour, M.B.S.I.
Bin Chen, techn. docum.

Bureau des données clinico-administratives

Mike Benigeri, Ph. D.

Soutien administratif

Sonia Morisset

Équipe de l'édition

Jean Talbot
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de
Littera Plus, révision linguistique
Traductions Alain Gélinas inc., traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2024
ISBN 978-2-550-98233-3 (PDF)

Tous droits réservés
© Gouvernement du Québec, 2024

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie, à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images, figures ou citations peuvent être associées à des droits d'auteur spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Tout autre usage de cette publication, y compris sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à droitdauteur@inesss.qc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Pertinence d'ajouter deux variants génétiques de la maladie du spectre de Zellweger à l'offre de tests de porteur chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord. Avis rédigé par Isabelle Létourneau, Guillaume Laflamme, Caroline Cambourieu et Amélie Rousseau. Québec, Qc : INESSS; 2024. 63 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Pour ce rapport les membres du comité d'experts sont :

D^{re} Nancy Braverman, généticienne médicale, Centre universitaire de santé McGill

M^{me} Marie-Claude Déry, biochimiste généticienne, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

D^r Mathieu Desmeules, pédiatre, Clinique de pédiatrie du Saguenay

M^{me} Khadije Jizi, conseillère en génétique, Hôpital Sainte-Justine

D^{re} Rachel Laframboise, généticienne médicale, CHU de Québec – Université Laval, CHUL

D^r Sébastien Lévesque, généticien médical, CHU de Sherbrooke

M^{me} Julie St-Pierre, conseillère scientifique spécialisée en éthique, Institut national de santé publique du Québec, Montréal

Lecteur et lectrices externes

Pour ce rapport les lecteurs externes sont :

M. Michel Désy, conseiller scientifique spécialisé et secrétaire du Comité d'éthique de santé publique

D^{re} Anne-Marie Laberge, médecin généticienne, CHU Sainte-Justine

M^{me} Jessica Tardif, conseillère en génétique, Centre de santé et de services sociaux de Chicoutimi

M^{me} Janick Tremblay, représentante du Groupe d'aide aux enfants tyrosinémiques du Québec

Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage

Présidente

D^{re} Ewa Sidorowicz, médecin interniste et gestionnaire DSP retraitée, Centre universitaire de santé McGill, Hôpital général de Montréal

Vice-présidente

D^{re} Madeleine Durand, médecin spécialiste, Service de médecine interne du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, chercheuse au Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, professeure agrégée de clinique, Faculté de médecine de l'Université de Montréal

Membres

M. Vincent Beaucher, chargé de cours, Université de Sherbrooke

D^{re} Stella Brunet, médecin spécialiste en médecine interne générale, professeure d'enseignement clinique au CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

D^{re} Natalie Cormier, médecin de famille, GMF Harricana Amos, chargée d'enseignement clinique à l'Université de Montréal, GMF-U Les Eskers

D^r Benoit Corriveau, médecin spécialiste en santé publique et médecine préventive, Direction régionale de santé publique de Montréal et CHUM

D^{re} Paola Diadori, médecin spécialiste en neurologie, professeure agrégée de clinique, départements de neuroscience et pédiatrie, Université de Montréal

D^r Guy Fink, biochimiste clinique, professeur associé, Département de biochimie - génomique fonctionnelle, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

M. Jean-Simon Fortin, conseiller en éthique, Centre d'éthique du CISSS de Laval

M^{me} Steffany Grondin, conseillère en génétique, Centre universitaire de santé McGill - Hôpital général de Montréal

M. Jason Robert Guertin, professeur agrégé, Département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine, Université Laval

M^{me} Suzanne Kocsis Bédard, professionnelle de recherche, équipe de rhumatologie - Centre de recherche du CHUS - CIUSSS de l'Estrie-CHUS

D^r Christian Lavallée, médecin spécialiste en maladies infectieuses et microbiologie médicale, directeur médical, grappe Optilab Montréal-CHUM

M. Nicolas Martelin, économiste, chargé de cours et président, Prostperia

Autres contributions

L'Institut tient aussi à remercier M. Simon Gravel, professeur associé au Département de génétique humaine de l'Université McGill, et M. Alejandro Mejia Garcia, qui ont contribué aux travaux en établissant la fréquence des variants à l'étude à partir de la banque de données CARTaGENE. Les données de séquençage et annotations ont été préparées par MM. Alex Diaz-Papkovich, Guillaume Lettre et Ken Sin Lo, de l'équipe GenorefQ.

Déclaration d'intérêts

D^{re} Braverman a reçu des honoraires de l'American College of Medical Genetics, d'un comité ClinGen et d'un groupe de travail sur les désordres des peroxisomes. Elle a été conférencière invitée par Global Foundation for Peroxisome Disorders et l'American Society for Gene and Stem Cell therapy. Elle reçoit des subventions pour ses projets de

recherche sur les désordres des peroxisomes, notamment des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), et a publié plus de 120 manuscrits dans ce domaine.

D^{re} Laframboise a participé à la Politique ministérielle sur les maladies rares.

D^r Desmeules est impliqué dans le conseil d'administration de la Corporation de recherche et d'action sur les maladies héréditaires (CORAMH). En 2023, il a donné des entrevues sur les maladies à effet fondateur du SLSJ potentiellement candidates à l'offre de tests de porteurs du Saguenay Lac-St-Jean, Charlevoix et Haute Côte-Nord.

D^{re} Déry travaille dans un laboratoire de recherche sur les maladies lysosomales qui reçoit du financement de fonds publics.

M. Désy a été président du Comité d'éthique de la santé publique et y est maintenant secrétaire. Il participe au conseil d'administration du Groupe de recherche et d'intervention psychosociale (GRIP).

D^{re} Laberge a obtenu des financements de recherche sur le dépistage prénatal et les tests de porteurs de maladies récessives, et sur l'implantation du séquençage de génome rapide des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), de Génome Québec et Génome Canada. Elle est présidente du comité consultatif sur le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire depuis 2013. Elle est membre du groupe de travail sur le dépistage de porteurs à des fins reproductives du Collège canadien des généticiens médicaux.

M^{me} Jessica Tardif est conseillère en génétique au CIUSSS Saguenay-Lac-St-Jean et conseille des participants à l'offre de tests de porteur pour quatre maladies héréditaires récessives chez les personnes originaires des régions du Saguenay-Lac-St-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Les conclusions et les recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	VI
SIGLES ET ACRONYMES	XI
GLOSSAIRE	XII
INTRODUCTION ET MANDAT.....	1
1 MÉTHODOLOGIE	2
1.1 Question décisionnelle.....	2
1.2 Questions d'évaluation	2
1.3 Démarche d'évaluation	2
1.3.1 Revue de la littérature et synthèse	3
1.3.2 Collecte de l'information contextuelle et de savoirs expérientiels	3
1.4 Délibération et formulation de la recommandation.....	3
2 DIMENSION POPULATIONNELLE.....	4
2.1 Étiologie	4
2.2 Nomenclature de la maladie	6
2.3 Présentation clinique de la MSZ.....	6
2.3.1 Présentation clinique des symptômes.....	6
2.3.2 Âge à l'apparition des symptômes	9
2.3.3 Espérance de vie	10
2.4 Génétique.....	11
2.4.1 Gènes impliqués dans la maladie du spectre de Zellweger	11
2.5 Épidémiologie et fréquence de porteur.....	13
2.6 Prévalence de la maladie au Québec.....	15
3 DIMENSION CLINIQUE.....	18
3.1 Modalités diagnostiques	18
3.1.1 Diagnostic.....	18
3.1.2 Diagnostic prénatal	18
3.1.3 Dépistage néonatal	18
3.2 Modalités de traitement et de suivi.....	19
3.3 Performance du test de porteur de la maladie du spectre de Zellweger	19
3.4 Efficacité clinique du test de statut de porteur de la maladie du spectre de Zellweger.....	21
3.5 Innocuité du test de porteur de la maladie du spectre de Zellweger.....	22
4 DIMENSION SOCIOCULTURELLE	25
4.1 Disponibilité mondiale des tests de porteur de la maladie du spectre de Zellweger.....	25
4.1.1 Offre de tests de porteur de la maladie du spectre de Zellweger à l'international.....	25
4.2 Acceptabilité sociale et stigmatisation	26
5 DIMENSION ORGANISATIONNELLE	28

5.1	Parcours clinique de l'offre de tests de porteur.....	28
5.2	Volume d'analyse des résultats des tests de porteur actuellement réalisés au Québec	30
5.3	Efficacité organisationnelle du test de porteur de la MSZ	32
5.3.1	Identification des couples	33
5.3.2	Information.....	33
5.3.3	Suivi en conseil génétique et accès aux options reproductives	34
5.4	Aspects organisationnels	35
5.5	Enjeux d'équité et éthiques entourant l'ajout de la MSZ à l'offre de tests de porteur	35
6	DIMENSION ÉCONOMIQUE	39
6.1	Intrants	40
6.2	Coûts.....	41
6.3	Résultats	42
6.4	Analyses de sensibilité.....	44
6.5	Limites.....	44
	CONSTATS FINAUX.....	46
	PROCESSUS DÉLIBÉRATIF ET RECOMMANDATION	49
	RÉFÉRENCES.....	52
	ANNEXE A.....	56
	Stratégies de recherche de la littérature.....	56
	ANNEXE B.....	59
	Stratégie de repérage de l'information scientifique et liste des autres sources consultées	59
	ANNEXE C.....	63
	Sélection des études	63

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Présentation clinique chez les patients atteints du spectre de la maladie de Zellweger [Bose <i>et al.</i> , 2022]	7
Tableau 2	Âge à l'apparition des symptômes chez les patients atteints de la maladie du spectre de Zellweger [Bose <i>et al.</i> , 2022].....	10
Tableau 3	Probabilité de survie chez les patients atteints de la maladie du spectre de Zellweger [Bose <i>et al.</i> , 2022]	11
Tableau 4	Deux variants génétiques les plus fréquents chez les patients atteints de la maladie du spectre de Zellweger causée par un variant génétique de <i>PEX1</i> [Lu <i>et al.</i> , 2021]	12
Tableau 5	Comparaison des fréquences de porteur des variants génétiques proposés pour l'ajout à l'offre de tests de porteur	15
Tableau 6	Entreprises privées offrant le dépistage du statut de porteur de la MSZ	25
Tableau 7	Données sur le niveau de participation à l'offre de tests de porteur	32

Tableau 8	Répartition du nombre de trousseaux demandés et d'analyses produites sur les trois années projetées de l'analyse d'impact budgétaire	41
Tableau 9	Coûts inclus dans l'analyse d'impact budgétaire	42
Tableau 10	Résultats de l'analyse d'impact budgétaire de l'ajout à l'offre actuelle de tests populationnel du statut de porteur d'un variant génétique de la MLII et de deux variants génétiques de la MSZ	43
Tableau 11	Résultats de l'analyse d'impact budgétaire de l'ajout à l'offre actuelle de tests populationnel du statut de porteur de deux variants de la MSZ	43
Tableau 12	Résultats des analyses de scénarios faisant varier le taux de participation des personnes qui ont participé à l'offre actuelle de tests de porteur	44
Tableau A-1	Critères de sélection des études pour les questions 4 à 6	57
Tableau A-2	Description des grilles pour l'évaluation de la qualité des publications.....	58
Tableau B-1	Bases de données bibliographiques	59
Tableau B-2	Autres sources consultées.....	62
Tableau C-1	Diagramme de flux pour la sélection des études	63

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Rôle des peroxines dans les peroxysomes	5
Figure 2	Parcours clinique de l'offre de tests de porteur établis pour les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix ou de la Haute-Côte-Nord	29

RÉSUMÉ

Introduction

La maladie du spectre de Zellweger (MSZ) est un désordre de la biogenèse des peroxysomes qui est transmis de manière autosomique récessive. Plusieurs gènes *PEX* codant pour des peroxines peuvent être responsables de la MSZ. Les patients atteints de la forme sévère de cette maladie présenteront des manifestations cliniques diverses, notamment des atteintes neurologiques, hépatiques et rénales, de même que des retards de développement globaux et des troubles cardiaques. Le décès survient très tôt : la très grande majorité des patients atteints de la forme sévère décéderont avant l'âge de deux ans.

Plusieurs variants génétiques, à travers 14 gènes *PEX*, peuvent causer la MSZ à divers degrés de sévérité. Deux variants génétiques sont plus prévalents dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean et sont liés à des formes sévères de la maladie, soit le variant génétique c.2097_2098insT du gène *PEX1* et le variant génétique c.802_815del14 du gène *PEX6*. Le variant c.802_815del14 dans le gène *PEX6* est lié à un effet fondateur dans cette région.

Pour qu'un enfant soit atteint de la MSZ, ses deux parents biologiques doivent être porteurs de la maladie. En ce moment, au Québec, le test du statut de porteur de la MSZ est offert seulement aux personnes qui ont une histoire familiale de la maladie. Par ailleurs, un test de porteur pour quatre autres maladies héréditaires récessives est à la disposition des personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord. Il permet aux individus et aux couples admissibles d'obtenir leur statut de porteur et de l'information concernant leurs risques reproductifs pour quatre maladies qui ont des taux de porteurs élevés dans la population originaire de ces régions, afin que les couples porteurs puissent prendre des décisions reproductives éclairées.

Le ministère de la Santé et des Services sociaux a mandaté l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux afin qu'il évalue la pertinence d'inclure le test de porteur du variant c.2097_2098insT du gène *PEX1* et du variant génétique c.802_815del14 du gène *PEX6* associés à la MSZ à l'offre actuelle de tests de porteur destinée aux personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord.

Méthodologie

Une revue rapide, soit une synthèse de la littérature rigoureuse et transparente, a été menée pour documenter la dimension clinique comprenant la performance du test, l'efficacité et l'innocuité du test de porteur. Une revue narrative de la littérature scientifique a été menée pour les dimensions populationnelle, organisationnelle, socioculturelle et économique. La littérature scientifique et la littérature grise ont été repérées dans plusieurs bases de données et sans limitation quant aux devis d'étude.

Des données contextuelles et expérientielles ont été recueillies auprès d'un comité consultatif constitué de professionnels qui exercent dans le domaine. Une consultation d'usagers du réseau de la santé et des services sociaux a aussi été menée.

Constats

L'intégration de l'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles permet de formuler les constats suivants.

Les variants c.802_815del14 du gène *PEX6* et c.2097_2098insT du gène *PEX1* sont liés à une forme sévère de la maladie du spectre de Zellweger

- La MSZ est un désordre de la biogenèse des peroxyosomes qui se transmet de manière autosomique récessive. Des variants génétiques dans plusieurs gènes encodant des peroxines (PEX) sont responsables de la maladie;
- Il existe trois formes de la maladie (sévère, intermédiaire, légère). Les présentations cliniques sont diverses (neurologique, hépatique, rénale, cardiologique, gastro-intestinale, retard de développement). Les patients atteints de la forme sévère décèdent majoritairement avant l'âge de deux ans;
- La prévalence à la naissance de la maladie du spectre de Zellweger est beaucoup plus élevée (1 :12 000) au Saguenay–Lac-Saint-Jean que celle estimée mondialement (1 :50 000);
- Le variant génétique *PEX6* c.802_815del14 est lié à un effet fondateur au Saguenay–Lac-Saint-Jean, et il aurait une fréquence de porteur de 1/53 dans cette région. Ce variant est lié à une forme sévère de la maladie;
- Le variant génétique *PEX1* c.2097_2098insT serait l'un des deux variants génétiques les plus fréquents du gène *PEX1*, et il est lié à une forme sévère de la maladie. Dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean, la fréquence de porteur serait de 1/200;
- Des hétérozygotes composés sont possibles dans chacun des gènes responsables, et le phénotype dépend des variants impliqués.

Il n'existe aucun traitement de la maladie du spectre de Zellweger

- Il n'existe aucun traitement curatif de la MSZ; les traitements visent à prendre en charge les manifestations cliniques en offrant des soins de confort.

Le test de porteur des variants génétiques est performant, mais il comporte le risque résiduel que l'individu soit porteur d'autres variants

- Le test de porteur de la MSZ, basé sur la technique de génotypage clinique TaqMan, montre une sensibilité et une spécificité de 100 %; Les variants génétiques c.802_815del14 du gène *PEX6* et c.2097_2098insT du gène *PEX1* représenteraient 76 % et 20 %, respectivement, des variants génétiques

responsables de la MSZ dans la population de la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean;

- Compte tenu du grand nombre de variants, de la possibilité d'hétérozygote composé chez les patients et du test de porteur de variants sélectionnés, il existe un risque résiduel qu'un individu soit porteur d'un variant pathogène causant la MSZ malgré un résultat négatif au test de porteur.

L'offre de tests de porteur est bien connue et acceptée dans les régions ciblées, mais moins connue en dehors de ces régions

- L'offre de tests de porteur est bien connue et acceptée dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean, et l'ajout de nouvelles maladies aux tests est attendu par plusieurs groupes;
- L'offre de tests est moins connue des personnes admissibles hors de la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord.

L'ajout de variants génétiques liés à la maladie du spectre de Zellweger à l'offre de tests ne comporte pas d'enjeux organisationnels importants

- Le parcours clinique de l'offre de tests de porteur est bien défini et il inclut un soutien en conseil génétique pour les couples de porteurs identifiés;
- L'ajout du test de porteur de la MSZ à l'offre de tests de porteur aurait des impacts mineurs sur la plateforme de tests et sur les besoins en conseil génétique;
- Les professionnels de la santé pourraient être davantage informés de l'offre de tests de manière à diriger leurs patients admissibles vers celle-ci et à les soutenir ensuite;
- L'uniformisation de l'offre de services de génétique et de leurs procédures dans le contexte du dépistage du statut de porteur est souhaitable à travers les différentes régions au Québec.

L'impact économique de l'ajout des variants génétiques de la MSZ à l'offre de tests de porteur est mineur

- L'impact budgétaire net sur trois ans de l'ajout de 2 variants génétiques de la MSZ à l'offre de tests de porteur est estimé à 132 519 \$, alors que celui des 3 variants (2 pour MSZ, 1 pour mucopolidose de type II) est de 160 131 \$;
- Une augmentation temporaire de la participation à l'offre de tests de porteur pourrait se produire au cours des premières années suivant l'ajout des variants génétiques de la MSZ;
- Certains coûts ont été exclus de l'analyse d'impact budgétaire, notamment les coûts liés aux différentes options reproductives des couples de porteurs ainsi que ceux de la prise en charge de nouveau-nés atteints de la MSZ.

Différents enjeux éthiques ont été soulevés

- La connaissance de l'histoire familiale est limitée, et il est de plus en plus difficile d'assigner une ethnicité ou une origine régionale à un individu;
- L'offre de tests à une population touchée par une forte prévalence de maladies génétiques réduit les risques d'avoir un enfant atteint. La diminution de l'incidence d'une maladie peut augmenter la discrimination envers des patients atteints;
- Une offre publique de tests peut atténuer les iniquités entre les différents services génétiques publics et privés des régions pour les individus porteurs de variants des maladies ciblées. À l'inverse, cela soulève des enjeux d'équité par rapport aux populations d'autres régions qui pourraient aussi connaître une prévalence élevée de certaines maladies héréditaires récessives;
- Certaines maladies héréditaires récessives auraient une fréquence de porteur similaire à celle de la MSZ au niveau provincial, mais elles ne font pas partie d'une offre publique de tests, ce qui soulève une iniquité provinciale concernant l'accès à des tests de dépistage du statut de porteur.

Délibération et recommandation

À la lumière de l'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles colligées, des constats formulés dans chacune des dimensions évaluées et du processus de délibération :

L'INESSS recommande l'ajout des variants génétiques c.2097_2098insT du gène *PEX1* et c.802_815del14 du gène *PEX6* de la maladie du spectre de Zellweger à l'offre de tests de porteur de maladies héréditaires récessives chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord.

Les considérations suivantes sont également formulées à l'issue des travaux :

- Une vigie portant sur des variants inclus à l'offre de tests de porteur pour des maladies héréditaires récessives chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord est essentielle afin de retirer, le cas échéant, les variants qui ne mèneraient pas à l'identification de couples de porteurs au sein de la population ciblée.
- La notion d'autonomie reproductive doit demeurer l'objectif principal de l'offre de tests de porteur. Les participants à l'offre et les porteurs identifiés doivent pouvoir recevoir l'information utile et au moment opportun pour prendre des décisions libres et éclairées sans pression externe.

- Dans un esprit plus global, des iniquités dans les offres de tests de porteur faites à la population québécoise générale ont été identifiées et des actions pourraient être entreprises pour y remédier :
 - l'uniformisation de l'offre de services de génétique et de leurs procédures dans le contexte du dépistage du statut de porteur, notamment pour les couples, est souhaitable dans les différentes régions au Québec;
 - la mise en place d'offres additionnelles de tests de porteur est à considérer pour des sous-populations qui présentent des fréquences de porteur élevées de certains variants génétiques;
 - une réflexion sur le dépistage du statut de porteur des maladies qui ont des fréquences élevées de porteurs au sein de la population québécoise générale doit être amorcée.
- Les professionnels de la santé devraient être mieux informés sur les différents tests de porteur disponibles afin de mieux approcher et diriger vers les tests les personnes à risque en âge de procréer ou en début de grossesse. Cela est important dans un contexte où des personnes ne résidant pas dans les régions ciblées sont admissibles à des tests de porteur.
- L'information fournie aux participants sur les limites, les conséquences et les implications des tests de porteur pourrait être bonifiée dans le contexte de la mise à jour de la trousse envoyée aux participants.
- Comme les origines, l'ethnicité et l'histoire familiale des personnes sont de plus en plus difficiles à établir, l'évolution de la population québécoise doit être prise en considération dans l'adaptation des offres de tests de porteur.
- Il serait pertinent que des données québécoises sur la prévalence, le phénotype et le génotype des personnes atteintes de la maladie du spectre de Zellweger soient disponibles, tant en provenance des tests de porteur des maladies héréditaires récessives chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord que pour le reste du Québec. Cela permettrait de confirmer la prévalence de la maladie et la fréquence des variants génétiques responsables de la maladie du spectre de Zellweger et serait en phase avec le plan d'action ministériel¹ sur les maladies rares dans lequel la constitution d'un registre est suggérée.

¹ *Plan d'action sur les maladies rares*, consultable à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-003573/?&date=DESC>.

SUMMARY

Relevance of Adding Two Genetic Variants of Zellweger Spectrum Disorder to the Carrier Testing Offer for People from the Saguenay-Lac-Saint-Jean, Charlevoix, and Haute-Côte-Nord Regions

Introduction

Zellweger spectrum disorder (ZSD) is an autosomal recessive peroxisome biogenesis disorder. Several *PEX* genes coding for peroxins can be responsible for ZSD. Patients with the severe form of this disease will present with various clinical manifestations, including neurological, hepatic, and renal impairments, as well as global developmental delays and heart problems. Death occurs very early: the vast majority of patients with the severe form will die before the age of two.

Multiple genetic variants across 14 *PEX* genes can cause ZSD with varying degrees of severity. Two genetic variants are more prevalent in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region and are linked to severe forms of the disease, namely the genetic variant c.2097_2098insT of the *PEX1* gene and the genetic variant c.802_815del14 of the *PEX6* gene. The variant c.802_815del14 in the *PEX6* gene is linked to a founder effect in this region.

For a child to have ZSD, both of their biological parents must be carriers of the disease. Currently, in Quebec, ZSD carrier testing is only offered to people with a family history of the disease. Moreover, a carrier screening test for four other recessive inherited diseases is available to people from the Saguenay-Lac-Saint-Jean, Charlevoix, and Haute-Côte-Nord regions. It allows eligible individuals and couples to obtain their carrier status and information about their reproductive risks for four diseases that have high carrier rates in the population from these regions, so that carrier couples can make informed decisions regarding reproduction.

The Ministère de la Santé et des Services Sociaux has mandated the National Institute of Excellence in Health and Social Services to evaluate the relevance of including carrier screening for the *PEX1* gene variant c.2097_2098insT and the *PEX6* gene variant c.802_815del14, both associated with ZSD, in the current carrier screening test offer for people from the Saguenay-Lac-Saint-Jean, Charlevoix, and Haute-Côte-Nord regions.

Methodology

A quick review, that is, is a rigorous and transparent synthesis of the literature, was conducted to document the clinical dimension including the test performance, effectiveness, and safety of carrier screening. A narrative review of the scientific literature was conducted to address the population, organizational, sociocultural, and economic dimensions. Scientific literature and gray literature were identified in multiple databases without restrictions on study designs.

Contextual and experiential data were collected from an advisory committee made up of professionals working in the field. Users of the health and social services network were also consulted.

Findings

The integration of all scientific, contextual and experiential data leads to the following conclusions.

The *PEX6* gene variant c.802_815del14 and the *PEX1* gene variant c.2097_2098insT are associated with a severe form of Zellweger spectrum disorder

- Zellweger spectrum disorder (ZSD) is an autosomal recessive disorder of peroxisome biogenesis caused by genetic variants in several peroxin (*PEX*) genes.
- There are three forms of the disease (severe, intermediate, mild). The clinical manifestations can be neurological, hepatic, renal, cardiac, gastrointestinal, and can include developmental delay. Individuals with the severe form of ZSD typically do not survive beyond two years of age.
- The incidence of Zellweger spectrum disorder (ZSD) at birth is significantly higher in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region of Quebec, Canada, with 1 in 12,000, compared to the estimated global prevalence of 1 in 50,000.
- The genetic variant *PEX6* c.802_815del14 is associated with a founder effect in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region and is estimated to have a carrier frequency of 1 in 53 in this population. This variant is associated with a severe form of the disease.
- The genetic variant *PEX1* c.2097_2098insT is reportedly one of the two most common genetic variants in the *PEX1* gene and is associated with a severe form of the disease. In the Saguenay-Lac-Saint-Jean region of Quebec, Canada, the carrier frequency for this variant is estimated to be 1 in 200.
- Compound heterozygotes are possible in each of the responsible genes, and the phenotype depends on the specific variants involved.

There is currently no cure for Zellweger spectrum disorder (ZSD)

- There is currently no cure for ZSD; treatments focus on managing the clinical manifestations by providing supportive care.

Screening for carrier status of genetic variants is effective, but carries the residual risk that the individual may be a carrier of other variants

- Carrier screening for ZSD using TaqMan clinical genotyping shows 100% sensitivity and specificity; The genetic variants c.802_815del14 of the *PEX6* gene and c.2097_2098insT of the *PEX1* gene represent 76% and 20%, respectively, of the genetic variants responsible for ZSD in the population of the Saguenay-Lac-Saint-Jean region.

- Given the large number of variants, the possibility of compound heterozygotes in patients and the screening for carrier status of selected variants, there is a residual risk that an individual may be a carrier of a pathogenic variant causing ZSD despite screening negative for carrier status.

The offer of carrier status screening tests is well known and accepted in the targeted regions, but less known outside these regions

- The offer of screening tests for carrier status is well known and accepted in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region, and the addition of new diseases to the tests is expected by several groups.
- Eligible individuals outside the Saguenay-Lac-Saint-Jean, Charlevoix and Haute-Côte-Nord regions are less familiar with the tests on offer.

The integration of ZSD-associated genetic variants into carrier screening offer does not pose significant organizational challenges

- The clinical pathway for the provision of carrier status screening tests is well defined and includes genetic counseling support for identified carrier couples.
- The addition of screening for ZSD carrier status to the carrier status screening test offering would have minor impacts on the screening platform and on genetic counseling needs.
- Healthcare professionals could be better informed of the range of tests offered, so that they can recommend these tests to their eligible patients and provide them with further support.
- The standardization of the offer of genetic services and their procedures in the context of screening for carrier status is desirable across different regions in Quebec.

The economic impact of adding ZSD genetic variants to the carrier status screening test offering is minor

- The net budgetary impact over three years of adding 2 ZSD genetic variants to the range of carrier screening tests is estimated at \$132,519, while that of the 3 variants (2 for ZSD, 1 for MLII) is \$160,131.
- A temporary increase in participation in carrier status screening test offerings may occur during the first few years following the addition of genetic variants for ZSD.
- Certain costs were excluded from the budget impact analysis, including those associated with various reproductive options for carrier couples and those related to the care of newborns with ZSD.

Different Ethical Issues Were Raised

- Knowledge of family history is limited, and it is increasingly difficult to assign ethnicity or regional origin to an individual.

- Offering tests to a population affected by a high prevalence of genetic diseases reduces the risks of having an affected child. The decrease in the incidence of a disease may increase discrimination against affected patients.
- A public offer of tests can mitigate inequities between different public and private genetic services in regions for individuals carrying variants of targeted diseases. Conversely, this raises equity issues in relation to populations in other regions that may also experience a high prevalence of certain recessive hereditary diseases.
- Some recessive hereditary diseases would have a carrier status frequency similar to that of ZSD at the provincial level, but they are not part of a public test offering, which raises a provincial inequity concerning access to carrier status screening tests.

Deliberation and Recommendation

In the light of all the scientific, contextual, and experiential data collected, the findings formulated in each of the evaluated dimensions, and the deliberation process:

INESSS recommends adding the genetic variants c.2097_2098insT of the *PEX1* gene and c.802_815del14 of the *PEX6* gene for Zellweger spectrum disorder to the carrier status screening test offering for recessive hereditary diseases in individuals originating from the Saguenay-Lac-Saint-Jean, Charlevoix, and Haute-Côte-Nord regions.

The following considerations were also formulated at the end of the work:

- Monitoring of variants included in the carrier status screening test offering for recessive hereditary diseases in individuals originating from the Saguenay-Lac-Saint-Jean, Charlevoix, and Haute-Côte-Nord regions is essential to remove, if necessary, variants that would not lead to the identification of carrier couples within the target population.
- The concept of reproductive autonomy must remain the primary objective of the carrier status screening test offering. Those taking part in the offer and identified carriers must be able to receive timely and relevant information in order to make free and informed decisions without external pressure.
- On a wider scale, inequities in carrier screening test offers for the general Quebec population have been identified, and actions could be taken to address them:
 - the standardization of genetic service offerings and their procedures in the context of carrier status screening, particularly for couples, is encouraged across different regions in Quebec;

- the implementation of additional carrier screening test offers for subpopulations with high carrier frequencies for specific genetic variants should be considered; and
 - a discussion on carrier screening for diseases with high carrier frequencies among the general Quebec population should be initiated.
- Healthcare professionals should be better informed about the various carrier screening tests available to better approach and guide at-risk individuals of reproductive age or in early pregnancy towards testing offers. This is important in a context where individuals not residing in targeted regions are eligible for testing.
 - The information provided to participants regarding the limitations, consequences, and implications of carrier screening tests could be enhanced in the context of updating the participant kit.
 - Given the increasing complexity of determining an individual's origins, ethnicity, and family history, the evolving demographics of the Quebec population should be considered when adapting carrier screening test offer.
 - It would be relevant for Quebec-specific data on the prevalence, phenotype, and genotype of patients affected by Zellweger spectrum disorder to be available, both from carrier status screening tests for recessive hereditary diseases in individuals originating from the Saguenay-Lac-Saint-Jean, Charlevoix, and Haute-Côte-Nord regions, and from the rest of Quebec. This would allow confirmation of the disease prevalence and frequency of genetic variants responsible for Zellweger spectrum disorder and would align with the ministerial action plan² on rare diseases, which suggests the establishment of a registry.

² *Action plan on rare diseases*, available at: <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-003573/?&date=DESC>.

SIGLES ET ACRONYMES

ADN	Adénosine désoxyribonucléique
ADP	Adénosine diphosphate
ATP	Adénosine triphosphate
CCGM	Collège canadien des généticiens médicaux
CDP	Comité délibératif permanent
CHU	Centre hospitalier universitaire
CHUS	Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CORAMH	Corporation de recherche et d'action sur les maladies héréditaires
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
DLP	Protéine de type dynamine
EEG	Électroencéphalogramme
ÉPIMET	équipe de recherche sur la régulation épigénétique de la santé métabolique
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Mff	Facteur de fission mitochondriale
MLII	Mucopolidose de type II
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
MSZ	Maladie du spectre de Zellweger
PBD	Désordre de la biogenèse des peroxysomes
PCR	Amplification en chaîne par polymérase
PEX	Peroxine
PMP	Protéine membranaire du peroxysome
PTS	Signal de ciblage des peroxysomes
RUSP	Panel uniforme de dépistage néonatal recommandé (<i>recommended uniform screening panel</i>)
SSSS	Service de santé et services sociaux
VLCFA	Acide gras à chaîne très longue
VP	Valeur pondérée
VUS	variants génétiques avec pathogénicité inconnue (<i>variant of unknown significance</i>)
X-ALD	Adénoleucodystrophie liée à l'X

GLOSSAIRE

Allèles

Autres formes d'un gène, qui diffèrent par la séquence de nucléotides composant l'acide désoxyribonucléique (ADN)³.

Analyse coût-bénéfice (ACB)

Évaluation économique consistant à comparer différentes options, dans laquelle les coûts et les résultats sont quantifiés en unités monétaires communes. Définition tirée de [INESSS, 2024a].

Analyse coût-efficacité (ACE)

Évaluation économique consistant à comparer différentes options, dans laquelle les coûts sont mesurés en unités monétaires puis agrégés, et les résultats sont exprimés en unités naturelles (non monétaires, par exemple exprimés par le nombre de décès évités). Définition tirée de [INESSS, 2024a].

Analyse coût-utilité (ACU)

Évaluation économique consistant à comparer différentes options, dans laquelle les coûts sont mesurés en unités monétaires et les résultats en unités d'utilité, habituellement pour le patient (en utilisant les années de vie ajustées en fonction de la qualité, par exemple). Définition tirée de [INESSS, 2024a].

Année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ ou QALY)

Unité de résultat d'une intervention où les gains (ou les pertes) d'années de vie subséquentes à cette intervention sont ajustés en fonction de la qualité de vie pendant ces années. Synonyme : année de vie pondérée en fonction de la qualité. Définition tirée de [INESSS, 2024a].

Analyse d'impact budgétaire (AIB)

Évaluation des répercussions financières de l'introduction d'une technologie ou d'un service sur les budgets d'immobilisations et de fonctionnement d'un gouvernement ou d'une agence. Définition tirée de [INESSS, 2024a].

Couple de porteurs

Couples dont les partenaires reproductifs sont tous les deux porteurs de la même maladie autosomique récessive, ou couple dont la partenaire de sexe féminin est porteuse d'une maladie génétique récessive liée au chromosome X. Les probabilités pour les couples porteurs d'une maladie autosomique récessive d'avoir un enfant atteint de la maladie autosomique à chacun de leurs enfants sont de 1 sur 4 (ou 25 %). Les probabilités pour un couple dont la femme est porteuse d'une maladie récessive liée au chromosome X d'avoir un enfant de sexe masculin atteint de la maladie sont de 1 sur

³ Définition proposée par les auteurs.

2 (ou 50 %), et d'avoir un enfant de sexe féminin porteur sont aussi de 1 sur 2 (ou 50 %), en présupposant que le partenaire reproductif masculin n'est pas atteint de la maladie³.

Dépistage du statut de porteur

Type d'investigation médicale effectué chez un individu asymptomatique et sans risque connu afin de déterminer si celui-ci est porteur d'un variant génétique ou d'un allèle anormal dans un gène associé à une maladie génétique récessive³.

Diagnostic prénatal

Test diagnostique effectué chez l'embryon ou le fœtus, qui a pour but de détecter la présence ou l'absence d'une anomalie, notamment une maladie autosomique récessive³.

Effet fondateur

Terme employé en génétique des populations, qui correspond à la perte de la variation génétique qui peut survenir lorsqu'une nouvelle population est créée à partir d'un nombre relativement restreint d'immigrants venant d'une population mère³.

Errance diagnostique

Délai entre l'apparition des symptômes et l'établissement du diagnostic et de la prise en charge optimale. Ce délai peut s'accompagner d'une quête diagnostique avec multiplication des consultations médicales³.

Faux négatif

Un résultat faux négatif se produit lorsque le test de dépistage donne un résultat négatif, alors que le patient est réellement atteint de la maladie³.

Faux positif

Un résultat faux positif se produit lorsque le test de dépistage donne un résultat positif, mais que les tests de confirmation diagnostique infirment cette information par un résultat négatif, et le patient est considéré comme non atteint³.

Gamètes

Cellules reproductives (ovules et spermatozoïdes)³.

Génotype

Constitution génétique d'un individu ou, par extension, allèles hérités pour un ou plusieurs gènes spécifiques³.

Hétérozygote

Individu qui a hérité de deux allèles différents pour un gène donné³.

³ Définition proposée par les auteurs.

Hétérozygote composé

Terme employé en génétique dans le contexte d'une maladie à transmission autosomique récessive pour désigner la présence d'un variant génétique pathogène différent sur chacun des deux allèles d'un même gène³.

Histoire familiale de maladie autosomique récessive

Présence dans une famille d'un cas de maladie autosomique récessive ou du statut de porteur pour une maladie autosomique récessive³.

Homozygote

Individu qui a hérité de deux allèles identiques pour un gène donné³.

Juif ashkénaze

Individu d'origine juive dont la famille est originaire d'Europe orientale ou centrale. Définition inspirée de [ACOG, 2017].

Mode de transmission autosomique récessif

Mode de transmission héréditaire de maladies génétiques qui ne se manifestent que si la personne possède deux variants génétiques pathogènes pour un gène donné situé sur un autosome (tout chromosome non sexuel), soit un variant pathogène hérité de chacun de ses parents³.

Peroxine

Protéines présentes dans les peroxysomes³.

Peroxysome

Les peroxysomes sont de petits organites impliqués dans diverses réactions métaboliques, y compris plusieurs aspects du métabolisme énergétique³.

Phénotype

Ensemble des caractéristiques biochimiques, physiologiques ou physiques d'un individu résultant de l'interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux³.

Porteur

Personne qui a un variant génétique, ou mutation, associé à une maladie généralement transmise selon un mode de transmission récessif sur une seule des deux copies du gène. Dans ce cas, le porteur ne présente généralement pas de symptôme de la maladie, mais il peut transmettre le variant génétique à sa descendance³.

Prévalence

Pourcentage de la population qui est touché par une maladie à un moment donné. Définition inspirée de [ACOG, 2017].

³ Définition proposée par les auteurs.

Pronostic

Prévision de l'évolution clinique d'une maladie, en particulier de sa gravité³.

Rapport coût-efficacité incrémental (RCEI)

Coût additionnel de l'intervention la plus onéreuse par rapport au coût de l'intervention la moins onéreuse, divisé par la différence entre les effets des interventions sur les patients (le coût additionnel par AVAQ, par exemple). Définition tirée de [INESSS, 2024a].

Risque résiduel

Risque calculé qu'un individu soit porteur d'un allèle anormal à la suite d'un résultat de statut de porteur négatif. Définition inspirée de [ACOG, 2017].

Sensibilité

Caractéristique de la performance d'un test, qui se définit comme la proportion des personnes qui ont un résultat de test positif parmi les malades; elle se calcule ainsi : $[\text{vrais positifs} \div (\text{vrais positifs} + \text{faux négatifs})]$ [INESSS, 2024a].

Spécificité

Caractéristique de la performance d'un test, qui se définit comme la proportion des personnes qui ont un résultat de test négatif parmi les non-malades; elle se calcule ainsi : $[\text{vrais négatifs} \div (\text{vrais négatifs} + \text{faux positifs})]$ [INESSS, 2024a].

Test de porteur

Test génétique pratiqué sur une personne qui ne présente aucun symptôme d'un trouble génétique, mais qui peut avoir un allèle pathogène du gène associé à cette maladie. Définition inspirée de [ACOG, 2017].

Test de porteur basé sur l'histoire familiale

Aussi appelé test de porteur en cascade, offert à un individu qui a une histoire familiale de la maladie ou du statut de porteur³.

Test de porteur basé sur l'ethnicité

Test de porteur ciblé sur les populations qui ont un taux de porteurs plus élevé, par exemple le dépistage du statut de porteur des individus d'origine juive ashkénaze pour la maladie de Tay-Sachs. Définition inspirée de [ACOG, 2017].

Test de porteur dit panethnique

Stratégie de tests de porteur (aussi appelé dépistage universel) offert indépendamment de l'origine ethnique des individus. Définition inspirée de [ACOG, 2017].

Test diagnostique

Test effectué après un résultat positif (anormal) au dépistage pour confirmer ou non le diagnostic³.

³ Définition proposée par les auteurs.

Variant génétique

Altération dans la séquence des nucléotides qui composent l'ADN, qui peut être bénigne, pathogène ou de signification clinique inconnue. Le terme « variant génétique pathogène » tend à remplacer le terme « mutation»³.

³ Définition proposée par les auteurs.

INTRODUCTION ET MANDAT

Le syndrome de Zellweger est la manifestation la plus sévère de la maladie du spectre de Zellweger (MSZ). La MSZ est causée par un désordre dans la biogenèse des peroxysomes.

La MSZ se transmet selon un mode de transmission autosomique récessive. Plusieurs variants génétiques ont été identifiés comme étant responsables de la maladie, et ce, parmi plusieurs gènes encodant des peroxines. Les peroxines sont des protéines avec diverses fonctions qui se trouvent toutes dans le peroxysome et qui contribuent à son activité. Pour être atteint, un enfant doit hériter d'un allèle muté de chacun de ses parents. Des études ont démontré qu'un variant génétique dans le gène *PEX6* serait plus prévalent au Saguenay–Lac-Saint-Jean en raison d'un effet fondateur.

Il existe présentement au Québec une offre de tests de porteur pour quatre maladies autosomiques récessives, destinée aux personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord. Cette offre permet aux individus et aux couples dont au moins un de leurs grands-parents est originaire des régions ciblées et qui le désirent d'obtenir de l'information concernant leurs risques reproductifs pour ces quatre maladies⁴ afin de prendre une décision reproductive éclairée.

⁴ Les maladies présentement incluses dans l'offre de tests de dépistage du statut de porteur pour quatre maladies héréditaires récessives chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord sont l'acidose lactique congénitale, l'ataxie récessive spastique de Charlevoix-Saguenay, la neuropathie sensitivomotrice héréditaire avec ou sans agénésie du corps calleux et la tyrosinémie héréditaire de type 1.

1 MÉTHODOLOGIE

La méthodologie détaillée est présentée à l'[annexe A](#).

1.1 Question décisionnelle

Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) devrait-il inclure le variant génétique c.2097_2098insT du gène *PEX1* et le variant génétique c.802_815del14 du gène *PEX6* associés à la maladie du spectre de Zellweger à l'offre de tests de porteur actuellement en place concernant quatre maladies héréditaires récessives pour les personnes adultes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord?

1.2 Questions d'évaluation

- 1) Quelle est la problématique de santé associée à la MSZ?
- 2) Quelles sont les modalités diagnostiques et thérapeutiques de la MSZ?
- 3) Est-ce que le test de porteur de la MSZ est performant, efficace et sécuritaire?
- 4) Quels sont les enjeux organisationnels soulevés par un éventuel ajout au test de de porteur de variants génétiques de la MSZ?
- 5) Quels sont les enjeux économiques soulevés par un éventuel ajout au test de porteur des variants génétiques de la MSZ? Quel serait l'impact budgétaire de cet ajout dans le contexte québécois?
- 6) Quels sont les enjeux éthiques associés à l'offre de tests de porteur de la MSZ au Québec?

1.3 Démarche d'évaluation

Cinq dimensions seront abordées dans cet avis, soit les dimensions populationnelle, clinique, socioculturelle, organisationnelle et économique. Les éléments abordés comprennent notamment, dans la dimension populationnelle, les caractéristiques cliniques de la MSZ, l'étiologie, la force de la preuve scientifique de la relation entre le variant génétique et le phénotype ainsi que l'épidémiologie et la fréquence de porteur. La dimension clinique inclut, entre autres, les modalités diagnostiques et thérapeutiques, la performance, l'efficacité et l'innocuité des tests de porteur. La dimension socioculturelle aborde le statut de ces tests à l'international. Les dimensions organisationnelles et économiques traitent des impacts et des ressources nécessaires à l'ajout de nouveaux variants génétiques à l'offre actuelle. Des enjeux éthiques sont soulevés dans chaque dimension, le cas échéant.

1.3.1 Revue de la littérature et synthèse

- Revue rapide⁵ de la littérature pour les paramètres sur la performance, l'efficacité et l'innocuité du test de porteur de la MSZ;
- Revue sommaire de la littérature relative à la problématique de santé, aux modalités de diagnostic et de traitement et aux enjeux éthiques, socioculturels et organisationnels;
- Évaluation des risques de biais des études portant sur l'efficacité du dépistage, qui sont rapportés de manière qualitative dans le document;
- Synthèse narrative des indicateurs de performance à partir des données présentées dans le rapport de validation;
- Revue sommaire de la littérature scientifique et grise pour documenter le statut du dépistage à l'international.

1.3.2 Collecte de l'information contextuelle et de savoirs expérientiels

L'information contextuelle et les savoirs expérientiels ont été obtenus auprès de parties prenantes par l'entremise d'un comité consultatif auquel a été présentée une synthèse des données scientifiques recueillies ([Annexe A](#)). L'information provenant du sondage et des travaux du groupe de discussion conduit dans le cadre de l'[état des connaissances](#) a aussi été soulignée lorsque pertinente.

1.4 Délibération et formulation de la recommandation

La délibération et la formulation de la recommandation ont été effectuées avec le soutien du comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage. Une approche délibérative basée sur l'Énoncé de principes du cadre d'appréciation de la valeur des interventions de l'INESSS a été appliquée [INESSS, 2021]. Les cinq dimensions retenues sont les dimensions clinique, organisationnelle, socioculturelle, économique et populationnelle.

Au cours de la délibération, les membres du comité délibératif permanent ont pu apprécier l'ensemble de la preuve disponible dans la littérature ainsi que les enjeux éthiques, organisationnels et économiques en vue de statuer sur la pertinence d'ajouter ou non un ou deux variants génétiques responsables de la MSZ à l'offre de tests de porteur pour quatre maladies héréditaires récessives chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord.

⁵ Une revue rapide se définit comme étant une synthèse de littérature rigoureuse et transparente dans laquelle on accélère le processus de réalisation d'une revue systématique traditionnelle en rationalisant ou en omettant diverses étapes afin de produire des données probantes pour des prises de décision dans un contexte d'urgence sanitaire et émergente, ou de questions d'évaluation jugées hautement prioritaires [Hamel et al., 2021]. L'INESSS établit présentement des lignes directrices pour la rédaction de revues rapides.

2 DIMENSION POPULATIONNELLE

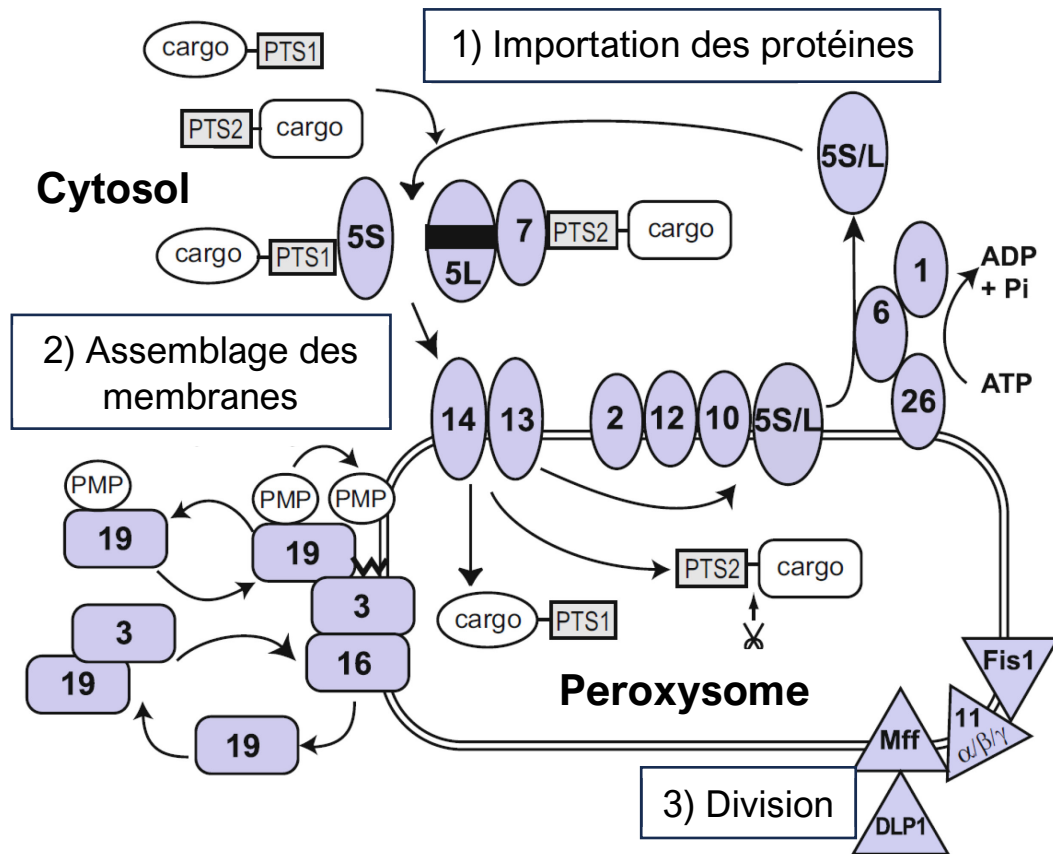
2.1 Étiologie

La maladie du spectre de Zellweger est une maladie génétique qui se transmet de manière autosomique récessive. Initialement, plusieurs maladies distinctes formaient la maladie du spectre de Zellweger. Le syndrome de Zellweger serait la présentation la plus sévère de la MSZ. Par sa présentation clinique, la forme sévère de la MSZ est aussi appelée syndrome cérébrohépatorénal ou syndrome de Zellweger [Deb *et al.*, 2021; Elumalai et Pasrija, 2021]. La MSZ est causée par un désordre dans la biogenèse des peroxysomes (*peroxisome biogenesis disorder*, PBD). Il y a deux types de maladies impliquant un désordre de la biogenèse des peroxysomes, soit le syndrome de Zellweger et la chondrodysplasie ponctuée rhizomélrique de type 1.

Le peroxysome est un organite métabolique impliqué dans plusieurs fonctions cellulaires telles que la formation des phospholipides, la synthèse des acides biliaires, la régulation du cholestérol, la dégradation de certains acides aminés, de polyamines et d'acides gras, et la détoxification d'espèces réactives de l'oxygène et de l'azote. Les peroxysomes sont présents dans toutes les cellules humaines, à l'exception des érythrocytes [Zalckvar et Schuldiner, 2022; Elumalai et Pasrija, 2021]. En plus d'être impliquée dans plusieurs erreurs innées du métabolisme, une activité anormale des peroxysomes a été associée au diabète, à l'obésité, au vieillissement, au cancer, et à la neurodégénération [Zalckvar et Schuldiner, 2022]. Les peroxysomes joueraient aussi un rôle dans la réponse antivirale et la réponse immunitaire innée [Zalckvar et Schuldiner, 2022].

Les peroxysomes sont des organites complexes formés par plusieurs peroxines, codés par différents gènes *PEX* ([Figure 1](#)). Les désordres de la biogenèse des peroxysomes peuvent être causés par des variants génétiques dans de multiples gènes encodant une peroxine [Bose *et al.*, 2022]. Les variants génétiques dans le gène *PEX1* seraient responsables de près des deux tiers des cas de MSZ. Ils sont suivis des variants génétiques dans le gène *PEX6* qui seraient responsables d'environ 10 % des cas de MSZ [Bose *et al.*, 2022; Elumalai et Pasrija, 2021]. Les autres gènes de *PEX* responsables seraient *PEX12*, *PEX26*, *PEX10*, *PEX2*, *PEX5*, *PEX13*, *PEX16*, *PEX3*, *PEX19*, *PEX14* et *PEX11β*, *PEX7* [Bose *et al.*, 2022; Honsho *et al.*, 2020; Waterham et Ebberink, 2012]. Des variants génétiques touchant une peroxine engendrent un défaut dans l'assemblage des peroxysomes et dans leurs activités [Elumalai et Pasrija, 2021].

Figure 1 Rôle des peroxines dans les peroxysomes



Les peroxines sont des protéines responsables de la biogenèse et des diverses activités du peroxysome. Les peroxines (en lilas) sont responsables de 1) l'importation des protéines matricielles, 2) de l'assemblage des membranes et 3) la division des peroxysomes. Sigles : ADP : adénosine diphosphate; ATP : adénosine triphosphate; DLP : protéine de type dynamine (*dynamain-like protein*); Mff : facteur de fission mitochondriale (*mitochondrial fission factor*); PMP : protéine membranaire du peroxysome; PTS : signal de ciblage des peroxysomes (*peroxisome targeting signal*). Image tirée et adaptée de Honsho et ses collaborateurs [2020].

La prévalence de la MSZ à la naissance varierait entre 1 : 50 000 et 1 : 100 000 à l'échelle mondiale [Bose *et al.*, 2022; Elumalai et Pasrija, 2021; Vasiljevic *et al.*, 2019], mais elle varie selon les régions. Dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean, la prévalence de la maladie à la naissance serait de 1 : 12 000⁶; elle serait de 1 : 16 000 en Tunisie [Elumalai et Pasrija, 2021; Nasrallah *et al.*, 2017; Levesque *et al.*, 2012]. Au Japon, la prévalence de la MSZ à la naissance serait aussi basse que 1 : 500 000, mais elle serait de 1 : 30 000 sur l'île japonaise Okinawa [Elumalai et Pasrija, 2021; Komatsuzaki *et al.*, 2015]. Les données sur la prévalence de la MSZ sont appelées à être revues à la hausse, puisque de nombreux programmes de dépistage néonatal ont maintenant inclus l'adrénoleucodystrophie liée à l'X (X-ALD), dont les marqueurs

⁶ Basée sur les naissances entre 1990 et 2010 au Saguenay-Lac-Saint-Jean. Au cours de cette période, tous les nouveau-nés étaient homozygote pour le variant *PEX6* c.802_815del14.

permettent aussi la détection de la maladie du spectre de Zellweger comme cible secondaire du dépistage. De plus, lorsqu'une MSZ est suspectée, il est maintenant plus courant de faire des séquençages complets des gènes plutôt que d'effectuer une recherche des variants génétiques les plus communs. Ces deux approches permettent d'identifier des patients qui auraient pu ne pas être détectés, ce qui pourrait faire varier les prévalences de la MSZ.

2.2 Nomenclature de la maladie

Dans les publications, une variation de la nomenclature est observée. Dans les plus anciennes, le syndrome de Zellweger est présenté comme étant la forme la plus sévère des maladies composant le spectre de Zellweger. Les autres maladies du spectre de Zellweger sont l'adrénoleucodystrophie néonatale (sévérité intermédiaire) et la maladie de Refsum infantile (sévérité moindre) [OrphaNet, 2012]. Certains incluent aussi la maladie de Heimler [Bose *et al.*, 2022]. Cependant, au cours des dernières années, considérant le chevauchement des présentations cliniques et la sévérité des différentes maladies, la nomenclature les regroupe maintenant sous une même appellation, soit la maladie du spectre de Zellweger, et la décrit selon la sévérité des symptômes, soit légers, intermédiaires et sévères [Bose *et al.*, 2022]. La maladie peut aussi être définie selon le moment de l'apparition des symptômes, soit présentation néonatale infantile, présentation durant l'enfance, présentation adolescent-adulte.

2.3 Présentation clinique de la MSZ

2.3.1 Présentation clinique des symptômes

En raison du rôle des peroxysomes dans pratiquement toutes les cellules et tous les organes, les manifestations cliniques sont diverses ([Tableau 1](#)). La forme sévère de la MSZ est aussi appelée syndrome cérébrohépatorénal en référence aux trois principales manifestations cliniques, soit des anomalies cérébrales (démyélinisation, polymicrogyrie sylvienne centrale), une fibrose hépatique et des kystes dans le cortex rénal [Elumalai et Pasrija, 2021]. La MSZ est caractérisée par des anomalies crâniofaciales, de l'hypotonie, des retards neurodéveloppementaux, une perte de l'audition et des anomalies oculaires. Une majorité de patients (80 %) présentent une hépatomégalie [Elumalai et Pasrija, 2021].

Tableau 1 Présentation clinique chez les patients atteints du spectre de la maladie de Zellweger [Bose *et al.*, 2022]

Présentation clinique		Prévalence (n) selon la forme		
		Sévère	Intermédiaire	Légère
Neurologie	Convulsions	70,8 % (51/72) * 97,0 % (32/32) † 100 % (23/23) ‡	51,0 (26/51)* 83,3 % (10/12) † 41,3 (26/63) ‡	15,9 (10/63) * 50,0 % (4/8) † 16,3 % (8/49) ‡
	EEG anormal	51,2 % (21/41) * 81,3 (13/16) † 100 % (17/17) ‡	100 % (2/2) * 72,7 % (8/11) † 72,2 % (26/36)	0 % (0/3) * 80,0 % (4/5) † 40,0 % (4/10) ‡
	Anomalie au cerveau	69,4 % (34/49) * 85,5 % (29/29) † 95,0 % (19/20) ‡	15,4 % (4/26) * 76,9 % (10/13) † 81,0 % (34/42) ‡	70,6 % (24/34) * 66,7 % (12/18) † 75,0 % (27/36) ‡
	Ataxie	100 % (1/1) †	66,7 % (10/15) * 100 % (1/1) †	64,3 % (18/39) * 83,3 % (5/6) †
	Hypotonie	94,6 % (35/57) * 100 % (42/42) † 100 % (23/23) ‡	97,6 % (40/41) * 100 % (17/17) † 80,2 (45/56) ‡	50 % (21/42) * 85,7 % (12/14) † 72,1 % (31/43) ‡
Gastroentérologie	Difficulté à s'alimenter	71,1 % (32/45) * 95,8 (23/24) † 90,0 % (18/20) ‡	52,9 % (9/17) * 100 % (5/5) † 71,9 % (41/57) ‡	14,8 % (8/54) * 90,0 % (9/10) † 0 % (0/48) ‡
	Anormalité hépatique [§]	81,5 % (53/65) * 95,1 (39/41) † 94,4 % (17/18) ‡	79, 0 % (30/38) * 93,8 % (15/16) † 92,9 % (52/56) ‡	54,3 % (38/70) * 77,8 % (14/18) † 65,9 % (29/44) ‡
	Retard de croissance	100 % (1/1) ‡	94,1% (16/17) ‡	5,3 % (1/19) ‡
	Reflux gastro-œsophagien	28,6 % (6/21) ‡	63,6 % (7/11) * 51,7 % (30/58) ‡	14,3 % (1/7) 11,1 % (5/45) ‡

Présentation clinique		Prévalence (n) selon la forme		
		Sévère	Intermédiaire	Légère
Autre	Perte de vision	58,5 % (31/53) * 100 % (9/9) ‡	92,1 % (35/38) * 81,9 % (45/55)	92,7 % (63/68) * 64,7 % (/46)
	Perte d'audition	36,8 % (19) *	77,5 % (31/40) *	52,0 % (39/75) *
	Microkystes corticorénaux	41,9% (18/43) * 90,5 (19/21) † 79,0 % (15/19) ‡	0 % (0/24) * 0 % (0/2) † 0 % (0/37)	n.d. 0 % (0/5) † 0 % (0/29)
	Insuffisance surrénale	7,1 % (14) * 100% (4/4) † 14,3 % (3/21) ‡	57,1 % (16/28) * 62,5 % (5/8) † 54,2 % (32/59)	11,8 % (4/34) * 66,7 % (2/3) † 10,4 % (5/48)
	Anomalie cardiaque	81,3 % (13/16) ‡	17,7 % (6/34)	20,0 % (5/25)
Développement	Retard de développement global	76,9 % (30/39) *	89,2 % (33/37)* 100 % (7/7) † 97,5 % (39/40)	84,6 % (33/39) * 90,5 % (19/21) † 55,5 % (20/36)
	Retard moteur	n.d.	70,8 % (17/24) * 83,5 % (5/6) †	35,7 % (25/70) * 86,7 % (13/15) †
	Retard verbal	n.d.	63,2 % (12/19) * 100 % (6/6) †	36,9 % (24/65) * 77,8 % (14/18) †

* Résultats obtenus dans le cadre d'une revue rapide (*scoping review*) des études de cohortes.

† Résultats obtenus dans le cadre d'une revue rapide (*scoping review*) des études de cas.

‡ Résultats obtenus par l'étude de l'histoire naturelle de 23 patients.

§ hépatomégalie, foie palpable, fibrose hépatique, cholestase, ictère chronique ou augmentation de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase, alcaline, taux de phosphatase ou de gamma-glutamyl transférase dans le sang.

Abréviations : n : nombre; n.d. : non déterminé.

Les patients atteints de la forme intermédiaire et légère de la MSZ ont la même présentation clinique, mais la combinaison des symptômes peut différer selon la sévérité de la maladie. Dans l'étude de Bose et ses collaborateurs [2022], les auteurs ont déterminé les probabilités d'être atteint des différents phénotypes en fonction des symptômes présents. Pour ce faire, ils ont créé un modèle logistique multinomial univariable en employant les données disponibles de patients qui avaient une histoire naturelle connue. Lorsqu'un patient présente des convulsions, un électroencéphalogramme (EEG) anormal, des microkystes corticorénaux et des anomalies cardiaques, il est considéré comme ayant un phénotype sévère dans 90,6 % des cas. À l'opposé, un patient qui ne présente aucun de ces symptômes n'a qu'une probabilité de 0,7 % d'être atteint du phénotype sévère, mais de 45,1 % d'avoir un phénotype intermédiaire et une probabilité de 54,2 % d'avoir un phénotype léger. De plus, si ces mêmes symptômes se présentent avant l'âge de deux ans, il est plus probable que le phénotype soit sévère.

2.3.1.1 Marqueur biochimique du phénotype

L'étude récente de Bose et ses collaborateurs [2022] a évalué la corrélation entre le niveau de l'acide gras à chaîne très longue C26 :0 et la sévérité de la maladie. Une concentration plasmatique faible de C26 :0 serait associée à un phénotype léger et, à l'inverse, une concentration élevée serait plus fréquente chez les patients qui ont un phénotype sévère.

2.3.1.2 Complications

Les patients atteints de la MSZ peuvent développer des complications sévères : saignements gastro-intestinaux, insuffisance hépatique, pneumonie, détresse respiratoire et infections [Elumalai et Pasrija, 2021].

2.3.2 Âge à l'apparition des symptômes

Selon l'histoire naturelle de la maladie recueillie chez des patients, l'âge à l'apparition des symptômes est habituellement lié au phénotype (forme sévère, intermédiaire ou légère) de la maladie ([Tableau 2](#)). Dans la forme sévère, les symptômes surviennent souvent durant la période néonatale.

Tableau 2 Âge à l'apparition des symptômes chez les patients atteints de la maladie du spectre de Zellweger [Bose et al., 2022]

Symptôme		Âge médian à l'apparition des symptômes selon le phénotype (année) (Q1-Q3)		
		Sévère	Intermédiaire	Léger
Neurologie	Convulsion	0 (0–0,2)	3,3 (1,0–8,3)	6,2 (4,0–21,3)
	EEG anormal	0 (0–0,1)	2,3 (0,9–5,3)	5,8 (2,3–36,6)
	Anomalie au cerveau	0 (0–0,1)	2,0 (0,4–3,8)	6 (2,8–19,9)
	Hypotonie	0,1 (0,1–0,3)	1,5 (0,4–3,6)	4,9 (1,6–8,2)
Gastroentérologie	Difficulté à s'alimenter	0,1 (0–0,1)	2,2 (1,3–4,7)	n.d.
	Anormalité hépatique	0,1 (0–0,2)	1,3 (0,3–4,2)	3,1 (1,3–6,1)
	Retard de croissance	n.d.	0,2 (0–0,9)	0,5
	Reflux gastro-œsophagien	0,3 (0,3–0,6)	2,4 (1,0–10,6)	6,5 (2,0–9,2)
Autre	Perte de vision	0,4 (0,2–0,5)	1,8 (0,8–3,6)	4,4 (1,9–8,2)
	Microkystes corticorénaux	0 (0–0,1)	n/a	n.d.
	Insuffisance surrénale	0,1 (0–0,1)	3,8 (2,2–11,0)	20,7 (16,7–23,8)
	Anomalie cardiaque	0 (0–0,1)	0,1 (0–0,8)	26,4 (24,0–27,0)
Développement	Retard de développement global	0,5 (0,2–0,7)	3,3 (1,5–5,0)	4,2 (2,6–6,8)

Abréviations : n.d. : non déterminé; Q1 : premier quartile; Q3 : troisième quartile

2.3.3 Espérance de vie

L'espérance de vie des patients atteints d'une forme sévère de la MSZ est courte ([Tableau 3](#)). Les causes du décès sont souvent des troubles respiratoires, soit une détresse respiratoire, de l'apnée ou des complications d'une infection [Elumalai et Pasrija, 2021]. Selon Bose et ses collaborateurs [2022], dans les études de cohortes qu'ils ont analysées, 87,6 % (85/97) des patients atteints d'un phénotype sévère de la MSZ seraient décédés avant l'âge de deux ans, alors que c'est le cas pour 24,4% (11/45) des patients atteints d'un phénotype intermédiaire. Lorsqu'ils ont analysé les données cliniques des patients dans leur base de données, 95,7 % (22/23) des patients atteints du phénotype sévère étaient décédés avant l'âge de deux ans, alors que ce n'était le cas d'aucun des patients atteints du phénotype intermédiaire (0/64) ou léger (0/49).

Tableau 3 Probabilité de survie chez les patients atteints de la maladie du spectre de Zellweger [Bose et al., 2022]

Âge	Probabilité de survie (% probabilité ± erreur standard)		
	Sévère	Intermédiaire	Légère
0-1 an	36,1 ± 3,4 % * 26,1 ± 3,3 % † 30,4 ± 5,4 % ‡	75,0 ± 5,3 % * 81,0 ± 7,9 % † 100 % ‡	95,8 ± 2,4 % * 100 ± 0,0 % † 100 % ‡
2-3 ans	0 % ‡	95,3 ± 2,6 % ‡	100 % ‡
4-5 ans	36,1 ± 26,1 % * 3,7 ± 0,0 % †	59,6 ± 3,6 % * 54,9 ± 21,3 % †	92,8 ± 3,1 % * 92,4 ± 5,3 % †
7-8 ans	0 % ‡	79,2 ± 6,1 % ‡	97,7 ± 2,3 % ‡
8-9 ans	0 % * 0 % †	54,6 ± 11,1 % * 54,9 ± 26,1 % †	85,6 ± 4,5 % * 92,4 ± 5,8 % †
34-35 ans	0 % ‡	45,3 ± 33,5 % ‡	81,4 ± 15,7 % ‡

* Résultats obtenus dans le cadre d'une revue rapide (*scoping review*) des études de cohortes.

† Résultats obtenus dans le cadre d'une revue rapide (*scoping review*) des études de cas.

‡ Résultats obtenus par l'étude de l'histoire naturelle dans la base de données.

2.4 Génétique

2.4.1 Gènes impliqués dans la maladie du spectre de Zellweger

Plusieurs gènes encodant pour des peroxines sont impliqués dans les cas de MSZ : *PEX1*, *PEX6*, *PEX12*, *PEX26*, *PEX10*, *PEX2*, *PEX5*, *PEX13*, *PEX16*, *PEX3*, *PEX19*, *PEX14* et *PEX11β*, *PEX7* [Bose et al., 2022; Honsho et al., 2020; Waterham et al., 2016]. Le gène *PEX1* serait impliqué dans près de 60 % des cas de MSZ, alors que le gène *PEX6* serait responsable d'environ 10 à 20 % des cas [Cheillan, 2020].

De façon générale, les variants génétiques de type non-sens, qui introduisent un codon d'arrêt prématuré ou encore l'insertion ou la délétion de nucléotides qui engendrent une erreur dans le cadre de lecture, sont associés à des profils de présentation clinique plus sévères que ceux des patients qui ont des variants génétiques faux-sens, qui eux ne touchent qu'un seul codon par la modification de l'acide aminé encodé [Honsho et al., 2020]. Dans tous les cas, il est aussi possible d'observer des patients hétérozygotes composés, soit avec deux variants génétiques pathogènes différents, un sur chacun de leurs allèles du même gène [Lu et al., 2021].

Les deux variants génétiques soumis à cette évaluation sont liés à des phénotypes sévères lorsqu'ils sont trouvés de façon homozygote, ou hétérozygote composé avec d'autres variants génétiques dans le même gène et aussi liés à un phénotype sévère.

2.4.1.1 PEX1

Selon le site ClinVar, 342 variants génétiques dans le gène *PEX1* seraient potentiellement pathogènes ou pathogènes [ClinVar]. Guo et ses collaborateurs [2019] ont employé les données de gnomAD pour établir le taux de porteurs du gène *PEX1*. Selon l'origine des personnes évaluées, le taux de porteurs de la MSZ, tous variants génétiques combinés, serait de 1/247 pour les populations d'ascendance européenne non finlandaise.

Lu et ses collaborateurs [2021] ont analysé les variants génétiques chez 316 patients atteints de la maladie du spectre de Zellweger causée par des variants génétiques dans le gène *PEX1*, dont la sévérité de la maladie était décrite pour 265 patients. Au total, ils ont identifié 26 variants génétiques de type faux-sens chez 209 patients, alors que 21 variants génétiques introduisant une erreur dans le cadre de lecture ont été identifiés chez 56 patients. En général, les variants génétiques faux-sens étaient plus fréquents, mais les variants génétiques introduisant une erreur dans le cadre de lecture induisaient une maladie plus sévère.

Les variants génétiques les plus communs dans le gène *PEX1* seraient c.2528G>A (p.G843D) et c.2097_2098insT (p.I700Yfs*42). Les patients avec le variant génétique c.2528G>A (p.G843D) développeraient un phénotype non sévère, alors que les patients avec le variant génétique c.2097_2098insT (p.I700Yfs*42) développeraient un phénotype sévère [Lu *et al.*, 2021]. L'évaluation actuelle vise l'ajout du variant c.2097_2098insT (p.I700Yfs*42) à l'offre de tests de porteur. Les phénotypes associés à ces deux variants sont présentés au [tableau 4](#).

Tableau 4 Deux variants génétiques les plus fréquents chez les patients atteints de la maladie du spectre de Zellweger causée par un variant génétique de *PEX1* [Lu *et al.*, 2021]

Variants génétiques		Fréquence allélique chez les patients atteints	Prévalence chez les patients atteints	Phénotype (n/n de patients)
c.2528G>A	p.G843D	45,4 %	61,13 %	Léger 40/162 Intermédiaire 101/162 Sévère 21/162
c.2097_2098insT	p.I700Yfs*42	19,3%	7,55 %	Léger 1/20 Intermédiaire 1/20 Sévère 18/20

*Selon de l'information obtenue dans le cadre des travaux du comité consultatif, la fréquence du variant c.2097_2098insT (p.I700Yfs*42) pourrait être plus élevée dans la population nord-américaine d'ascendance européenne que la fréquence rapportée par Lu et al., 2021.*

2.4.1.2 PEX6

Le gène *PEX6* est le deuxième gène le plus communément impliqué dans la MSZ et il est responsable d'environ 5 à 15 % des cas de MSZ. Selon le site ClinVar, 219 variants génétiques ont été identifiés comme étant pathogéniques ou potentiellement pathogéniques [ClinVar].

Ebberink et ses collaborateurs [2010] ont évalué 75 patients connus pour être atteints d'une maladie du spectre de Zellweger causée par un ou des variants génétiques du gène *PEX6*. Parmi ces patients, un seul présentait le variant génétique d'intérêt dans l'évaluation actuelle c.802_815del14, selon un profil hétérozygote composé.

2.5 Épidémiologie et fréquence de porteur

Différentes sources de données ont été employées pour identifier le taux de porteurs des deux variants génétiques d'intérêt. Premièrement, le laboratoire responsable de l'analyse pour l'offre de tests a produit un rapport de validation dans lequel les variants génétiques d'intérêt ont été recherchés chez 1 000 individus sains originaires du Saguenay–Lac-Saint-Jean qui avaient été soumis à l'offre de tests de porteur pour quatre maladies héréditaires récessives chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord ([Tableau 5](#)). Les échantillons de ces 1 000 personnes ont été utilisés pour la validation de la technique de dépistage des deux variants d'intérêt.

La base de données de CARTaGENE contient le séquençage complet du génome de 2 173 individus, dont 1 755 personnes d'origine canadienne-française [CARTaGENE]. Les données de CARTaGENE pour les variants génétiques dans les gènes *PEX* sont présentées au [tableau 5](#). L'utilisation des données de CARTaGENE comporte cependant certaines limites. Premièrement, dans le contexte de maladies rares comme la MSZ, la taille de l'échantillon est relativement restreinte et peut causer une certaine variation dans les fréquences observées. De plus, un enjeu d'extrapolation des résultats à l'échelle du Québec est présent, puisque la majorité des individus soumis au séquençage viennent de trois régions au Québec (Montréal, Québec et Saguenay–Lac-Saint-Jean). Finalement, puisque les données de CARTaGENE comprennent le séquençage des gènes de 250 individus originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, il est donc possible d'estimer la fréquence de porteurs pour cette région et pour les autres régions du Québec.

Selon quelques membres du comité consultatif, les données de CARTaGENE sont très utiles, mais elles peuvent présenter certaines limites dont l'une étant l'identification de variants génétiques rares, qui pourraient ne pas être repérés.

Finalement, gnomAD est une base de données publique développée par une coalition internationale de chercheurs afin de rassembler et d'harmoniser les données de séquençage d'exomes et de génomes provenant de différents projets de séquençage à large échelle [gnomAD]. Guo et ses collaborateurs [2019] mentionnent que les données issues de gnomAD doivent être interprétées avec prudence, puisqu'elles pourraient ne

pas refléter adéquatement la fréquence de porteur dans la population générale. En effet, les auteurs ont mentionné plusieurs biais de sélection dans les études qui ont séquençé les génomes et les exomes des participants. Par exemple, les auteurs notent que les données de séquençage de plusieurs personnes incluses dans gnomAD proviennent d'études de cohortes qui ont étudié des maladies spécifiques, notamment l'épilepsie. Certains variants génétiques peuvent donc être sous-représentés ou surreprésentés dans la base de données gnomAD [Guo et Gregg, 2019]. Des données mondiales de même que les fréquences de porteur pour les Européens d'ascendance non finlandaise ont été incluses dans l'analyse ([Tableau 5](#)). L'extrapolation de ces données au contexte québécois comporte donc des limites.

Comme mentionné dans les sections précédentes, de multiples variants génétiques ont été identifiés chez les patients atteints de MSZ. Le variant génétique le plus fréquent dans le monde chez les personnes atteintes de la MSZ serait le *PEX1* c.2528G>A. Ce variant génétique a été identifié chez un individu originaire du Saguenay–Lac-Saint-Jean lors des travaux de validation. *Cependant, selon le site gnomAD, il ne serait pas le variant génétique plus commun parmi les porteurs. Cette information a été validée par un membre du comité consultatif.* Ce variant serait associé à un phénotype plus léger.

Selon Ebberink et ses collaborateurs [2011], le deuxième variant génétique le plus commun de *PEX1* chez les personnes atteintes de MSZ serait le c.2097_2098insT. Cependant, selon le site gnomAD, ce variant génétique serait beaucoup plus commun dans la population générale que le variant génétique c.2528G>A, et il serait probablement le variant pathogène le plus représenté. *Cette information a aussi été mentionnée par un membre du comité consultatif pour cette évaluation.* Le variant génétique c.2097_2098insT est cependant un bon exemple des limites des bases de données qui ont séquençé les gènes d'un nombre restreint d'individus. Alors que la fréquence de porteur au Saguenay–Lac-Saint-Jean est estimée à 1/200 [CIUSSS du Saguenay-Lac-Saint-Jean, 2020], et à 1/640 mondialement (gnomAD), ce variant n'a pas été identifié dans la banque de données CARTaGENE qui inclut plus de 2 000 individus québécois [CARTaGENE; gnomAD]. Lorsqu'il a été évalué pour la validation de la technique, ce variant a été identifié chez 5 individus porteurs parmi 1 000 individus soumis à l'évaluation, ce qui donne une fréquence de porteur de 1/200, avec un intervalle de confiance à 95 % entre 1/686 et 1/86⁷.

Le variant génétique *PEX6* c.802_815del14 a été identifié chez cinq personnes originaires du Saguenay–Lac-Saint-Jean atteintes de la MSZ, nées entre 1990 et 2010. Les cinq individus étaient homozygotes pour le variant génétique [Levesque *et al.*, 2012]. Afin d'estimer un taux de porteurs, le nombre de naissances au Saguenay–Lac-Saint-Jean durant cette période de 20 ans a été employé. Ce variant est beaucoup plus fréquent chez les individus originaires du Saguenay–Lac-Saint-Jean, et il serait associé à l'effet fondateur. Les variants de *PEX1* n'avaient pas été repérés chez ces patients.

⁷ Communication personnelle avec les responsables du Service de biologie moléculaire et de génétique médicale, Département clinique de médecine de laboratoire, CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean.

Tableau 5 Comparaison des fréquences de porteur des variants génétiques proposés pour l'ajout à l'offre de tests de porteur

Étude Population	N ^{bre} individus	PEX1 c.2097_2098insT (rs6150415)	PEX6 c.802_815del14 (rs63749004)
CIUSSS du Saguenay-Lac-Saint-Jean [2020] Saguenay–Lac-Saint-Jean	1 000	1/200	1/53
Levesque <i>et al.</i> [2012] Saguenay–Lac-Saint-Jean	60 954	n.d. *	1/55
CARTaGENE Québec [Saguenay–Lac-Saint-Jean] [CARTaGENE]	2 173 [250]	n.d. †	1/543 [1/63 ‡]
gnomAD Mondiale [Européenne non finlandaise] [gnomAD]	806 875 [589 882] 314 392 [175 054]	1/640 [1/495] n.d.	n.d. 1/26 199 [1/14 588]

* Aucun patient avec les variants génétiques c.2097_2098insT et c.2528G>A du gène *PEX1* n'a été identifié dans l'étude de Lévesque et ses collaborateurs [Levesque *et al.*, 2012].

† Aucun individu avec le variant génétique c.2097_2098insT n'a été détecté dans le projet CARTaGENE.

‡ Tous les individus porteurs du variant c.802_815del14 du gène *PEX6* venaient du Saguenay–Lac-Saint-Jean.

Abréviations : n.d. : non déterminé; s.o. : sans objet.

Le variant génétique identifié dans *PEX6* est considéré comme un variant lié directement à l'effet fondateur, et l'on peut constater que la fréquence de porteur augmente progressivement au fur et à mesure que l'on se rapproche des descendants du peuple fondateur du Saguenay–Lac-Saint-Jean.

Le projet CARTaGENE a identifié d'autres variants génétiques dans la population québécoise dans les gènes *PEX1* et *PEX6*, qui sont pathogènes ou potentiellement pathogènes. Cependant, ces variants auraient une fréquence beaucoup plus faible que les variants génétiques évalués dans le présent avis. Ils ne seraient pas liés à l'effet fondateur.

2.6 Prévalence de la maladie au Québec

Sur une période de 34 années, il y a eu un total de 9 naissances d'enfants atteints de la forme sévère de la MSZ, connues du Service de biologie moléculaire et de génétique médicale du CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean. Les deux variants génétiques d'intérêt (c.802_815del14 du gène *PEX6* et c.2097_2098insT du gène *PEX1*) ont été identifiés dans cette population, tous exprimés de façon homozygote, l'homozygote du gène *PEX6* ayant été trouvé en majorité. Ces données incluent les cinq personnes de familles non liées qui seraient nées avec la maladie entre 1990 et 2010 au Saguenay–Lac-Saint-Jean, décrites par Lévesque et ses collaborateurs [2012]. Les cinq patients

inclus dans cette étude sont tous décédés avant l'âge d'un an, certains même avant un mois [Levesque *et al.*, 2012].

Selon la même publication de Lévesque et ses collaborateurs [2012], 12 patients possiblement atteints de la MSZ (sévérité inconnue) seraient nés entre 1992 et 2010 dans d'autres régions du Québec. *Selon les membres du comité consultatif, il y aurait 1 naissance tous les 3 à 4 ans au Saguenay d'un enfant atteint de la forme sévère. Des naissances d'enfants atteints de la MSZ ont aussi été observées dans les hôpitaux de la région de la Capitale-Nationale, et il pourrait aussi y avoir des cas détectés ou décédés in utero.*

Quelques patients originaires de la Beauce atteints de la MSZ, dont le phénotype est inconnu, auraient été recensés, mais sans qu'ils aient été originaires du Saguenay–Lac-Saint-Jean. Des patients atteints des formes intermédiaire et légère ont aussi été identifiés au Québec. Comme rapporté par Cruz et ses collaborateurs [2022], une famille originaire du Saguenay–Lac-Saint-Jean présente une surdité liée à une forme légère de la MSZ. Cette famille a un profil hétérozygote composé sur le gène *PEX6*, soit le variant génétique fondateur c.802_815del et le variant génétique c.1231A>G. *Selon le comité consultatif, il y aurait aussi au moins quatorze patients vivants connus, qui ont des variants génétiques dans les gènes *PEX1*, *PEX6* et *PEX16* et qui présentent des formes intermédiaires ou légères de la MSZ.*

Points saillants

La MSZ est un désordre de la biogenèse des peroxysomes et elle se transmet de manière autosomique récessive. Quatorze gènes *PEX* peuvent être impliqués. Les plus fréquents sont les gènes *PEX1* et *PEX6*.

La prévalence mondiale de la maladie du spectre de Zellweger (MSZ) serait de 1 :50 000, mais au Saguenay–Lac-Saint-Jean elle serait de 1 :12 000.

Le variant génétique *PEX6* c.802_815del14 est lié à un effet fondateur au Saguenay–Lac-Saint-Jean, et il aurait une fréquence de porteur estimée à 1/53 dans cette région.

Le variant génétique *PEX1* c.2097_2098insT serait l'un des deux variants génétiques les plus fréquents du gène *PEX1*. Dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean, la fréquence du statut de porteur de ce variant est estimée à 1/200.

Les variants génétiques *PEX6* c.802_815del14 et *PEX1* c.2097_2098insT sont responsables de la forme sévère chez les patients qui sont homozygotes pour chacun de ces variants génétiques, ou hétérozygotes composés avec d'autres variants, jugés sévères, du même gène.

Il existe trois formes de la maladie : sévère, intermédiaire et légère. Les présentations cliniques sont diverses – neurologique, cardiologique, gastro-intestinale, retard de développement. Les patients atteints de la forme sévère décèdent majoritairement avant l'âge de deux ans.

3 DIMENSION CLINIQUE

3.1 Modalités diagnostiques

3.1.1 Diagnostic

Les acides gras à chaîne très longue (VLCFA) peuvent être utilisés comme marqueurs lors du diagnostic de la maladie du spectre de Zellweger. Ces acides gras peuvent être inclus dans les tests de dépistage néonatal [Elumalai et Pasrija, 2021]. Ils seraient aussi des prédicteurs du pronostic, de la sévérité de la maladie et de l'âge à l'apparition des symptômes [Bose *et al.*, 2022].

La confirmation diagnostique est établie par des tests génétiques sur les gènes *PEX* impliqués. Cela peut être complémenté par des analyses biochimiques. Dans la MSZ, les concentrations d'acide gras à chaîne très longue, de l'acide phytanique, de l'acide pristanique, de l'acide pipécolique et des intermédiaires des acides biliaires seront élevés, alors que la concentration de plasmalogène dans les globules rouges sera réduite [Elumalai et Pasrija, 2021].

Dans le cas de patients adultes atteints d'une forme plus légère, le profil des données biochimiques peut donner des résultats non concluants, et des analyses supplémentaires peuvent être nécessaires lorsque la MSZ est suspectée [Cheillan, 2020]. De plus, lorsque les analyses moléculaires rapportent la présence de variants génétiques dont la pathogénicité est inconnue (VUS, *variant of unknown significance*), des cultures de fibroblastes peuvent être utiles afin de déterminer l'activité des peroxysomes et de confirmer le diagnostic [Elumalai et Pasrija, 2021].

3.1.2 Diagnostic prénatal

Certains membres du comité consultatif ont mentionné qu'il est possible d'identifier des cas de la MSZ in utero lors d'une échographie. Si le profil du fœtus suggère la MSZ, des tests complémentaires peuvent être demandés. Cependant, il a été mentionné durant la rencontre du comité consultatif que, même si une anomalie est vue à l'échographie, celle-ci ne mène pas nécessairement vers une suspicion de MSZ, puisque les anomalies potentielles peuvent être liées à bon nombre de diagnostics au-delà de la MSZ ou ne pas nécessiter une intervention avant la naissance (par exemple dans le cas d'une déformation telle que les pieds bots).

3.1.3 Dépistage néonatal

La majorité des États américains dépiste l'adrénoleucodystrophie liée à l'X (X-ALD), et trois dépistent directement la MSZ [HRSA, 2023]. Le X-ALD fait partie du panel uniforme de dépistage néonatal (RUSP) recommandé par le comité consultatif au secrétaire du Département de la Santé des États-Unis, comme cible primaire. Le dépistage néonatal de X-ALD (adrénoleucodystrophie liée à l'X) peut mener à l'identification de patients

atteints de la MSZ. En effet, le dépistage de X-ALD quantifie la concentration du marqueur C26 :0 qui est élevée dans les cas de X-ALD et de MSZ. Aucune province canadienne ne semble dépister la X-ALD ou la MSZ. Au Royaume-Uni, le UK NSC (UK National Screening Committee) n'a pas recommandé le dépistage de la X-ADL, alors que les Pays-Bas et Taiwan la dépistent et que des projets pilotes seraient menés en Italie et au Japon à cet égard [Videbaek *et al.*, 2023].

3.2 Modalités de traitement et de suivi

Il n'existe aucun traitement curatif de la MSZ. Les options de traitement pour les patients atteints de la MSZ sont limitées et consistent la plupart du temps en la gestion des symptômes. Différents traitements expérimentaux ont été évalués, mais aucun ne semble avoir un impact significatif sur la qualité de vie et sur le pronostic. Compte tenu de la complexité et de l'étendue des symptômes, un suivi par de nombreux spécialistes est nécessaire – ophtalmologie, otorhinolaryngologie, ergothérapie, physiothérapie, neurologie [Elumalai et Pasrija, 2021].

La transplantation du foie aurait apporté des améliorations sur le développement général des enfants atteints en comparaison de leur fratrie qui n'aurait pas eu de transplantation, ainsi que sur leur profil métabolique, mais les impacts sur la survie ou sur les améliorations à long terme sont encore inconnus et reposent seulement sur quelques études de cas [Bose *et al.*, 2022]. *Selon les membres du comité consultatif, la transplantation hépatique ne serait pas pratiquée au Québec pour le traitement de la MSZ.*

Il a été mentionné lors des travaux du comité qu'il est nécessaire d'aborder pharmacologiquement l'insuffisance surrénalienne des patients atteints de la MSZ afin d'améliorer leur pronostic. L'administration d'acide cholique, un acide biliaire primaire, n'a pas donné de résultats concluants, tout comme l'acide gras, l'acide docosahexaénoïque [Bose *et al.*, 2022]. L'hypothèse sous-jacente à cette approche serait que l'administration d'acide cholique régulerait l'activité hépatique et réduirait la production de métabolites toxiques [Heubi *et al.*, 2017].

3.3 Performance du test de porteur de la maladie du spectre de Zellweger

Aucune étude n'a été publiée sur la performance du test de porteur de la MSZ. Selon l'information fournie par le laboratoire responsable de l'offre de tests de porteur pour quatre maladies héréditaires récessives chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord, environ 85 % des naissances d'enfants atteints d'une maladie héréditaire récessive surviennent dans des familles qui n'avaient pas conscience de leur statut de porteur. Une offre publique et gratuite de tests permet de joindre ces couples à risque qui n'auraient pas consulté un professionnel de la santé pour connaître leur statut de porteur dans le cas où les personnes admissibles auraient été au fait de l'existence de cette offre.

Le laboratoire de biologie moléculaire et de génétique médicale du CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean a produit un rapport de validation de la détection du variant génétique de la MSZ par génotypage TaqMan sur autoprélèvements de cellules buccales [CIUSSS du Saguenay-Lac-Saint-Jean, 2020]. En bref, cette technique de génotypage consiste à faire une amplification en chaîne par polymérase (PCR) quantitative par détection de la fluorescence en temps réel. Lors de la réaction d'amplification par l'enzyme polymérase, les sondes spécifiques aux allèles de types sauvage et muté des maladies ciblées sont dégradées et émettent de la fluorescence.

La validation technique du génotypage clinique TaqMan a été faite à l'aide d'une autre technique de séquençage, soit le pyroséquençage. Au total, dix individus porteurs du variant génétique c.802_815del14 du gène *PEX6* ainsi que quinze individus non porteurs identifiés à l'aide de la technique TaqMan ont aussi été soumis au pyroséquençage. Pour le variant génétique c.2097_2098insT du gène *PEX1*, ce sont trois individus porteurs du variant génétique et trois individus non porteurs qui ont été soumis au pyroséquençage afin de valider les résultats obtenus par le génotypage clinique TaqMan. Une concordance de 100 % entre les deux techniques a été observée. Les réactions de génotypage TaqMan et de pyroséquençage ont toutes deux été menées au laboratoire ÉPIMET (équipe de recherche sur la régulation épigénétique de la santé métabolique) de l'hôpital de Chicoutimi [CIUSSS du Saguenay-Lac-Saint-Jean, 2020]. Ces résultats montrent que la technique de génotypage TaqMan a une sensibilité et une spécificité de 100 % pour la détection des variants génétiques c.802_815del14 du gène *PEX6* et c.2097_2098insT du gène *PEX1* [CIUSSS du Saguenay-Lac-Saint-Jean, 2020]. L'analyse de l'échantillon buccal reçu au laboratoire par la poste est réalisable, quelles que soient la température extérieure ou les conditions météorologiques lors du transport.

Cependant, la sensibilité et la spécificité du test au niveau populationnel ne peuvent pas être déterminées. En effet, lorsque les deux parents sont porteurs, les risques de donner naissance à un enfant atteint de la maladie sont de 25 %. Par conséquent, les résultats faux positifs ne peuvent pas être détectés, puisque les probabilités que deux parents porteurs donnent naissance à un enfant non atteint (sain ou porteur) sont de 75 %. La naissance d'un enfant non atteint ne remet donc pas en cause un résultat positif chez les parents porteurs. En contrepartie, les résultats faux négatifs pourraient être détectés par la naissance d'un enfant atteint et dont parents n'auraient pas été reconnus comme porteurs, soit par une défaillance du test à détecter le variant génétique, soit par la présence d'un variant génétique autre que ceux ciblés par le test. Dans ce dernier cas, il ne s'agirait pas d'un faux négatif à proprement parler, mais d'une limite du test pratiqué.

Finalement, comme mentionné à la [section 2.3.1](#), le génotypage clinique TaqMan effectué auprès de 1 000 participants à l'offre régionale de tests de porteur a identifié 19 individus porteurs du variant génétique c.802_815del14 du gène *PEX6* et 5 individus porteurs du variant génétique c.2097_2098insT du gène *PEX1*, pour un taux de porteurs de 1/53 et 1/200, respectivement [CIUSSS du Saguenay-Lac-Saint-Jean, 2020].

3.4 Efficacité clinique du test de statut de porteur de la maladie du spectre de Zellweger

Les deux variants génétiques considérés pour ajout à l'offre de tests de porteur pour quatre maladies héréditaires récessives chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord représenteraient 96 % de la variation génétique de la population porteuse de la MSZ au Saguenay–Lac-Saint-Jean [CIUSSS du Saguenay-Lac-Saint-Jean, 2020].

La revue de la littérature n'a permis de repérer aucun article portant sur le test de porteur de la MSZ. La recherche de la littérature a donc été étendue aux tests pour d'autres maladies autosomiques récessives.

Au terme de la revue de la littérature sur les tests de porteur, l'efficacité clinique d'un test de porteur peut avoir deux objectifs :

- favoriser l'autonomie reproductive;
- prévenir la naissance d'enfants qui pourraient être atteints ou améliorer la santé et la qualité de vie des enfants atteints et celles de leur famille.

L'objectif d'une offre de test est généralement en phase avec l'efficacité visée par le test. Ainsi, l'objectif de l'offre de tests de porteur pour les individus originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord est de promouvoir l'autonomie reproductive des couples en leur fournissant de l'information de qualité afin qu'ils puissent prendre une décision libre et éclairée concernant leurs choix reproductifs⁸. Un objectif de prévention des maladies ciblées irait à l'encontre du libre choix des parents, qui doit être exercé sans pression extérieure. Les choix reproductifs des couples de porteurs identifiés par l'offre de tests de porteur ne sont pas comptabilisés⁹. Les choix reproductifs possibles pour les couples de porteurs sont la procréation médicalement assistée, une grossesse naturelle suivie d'un diagnostic prénatal ou une grossesse sans investigation. Advenant un diagnostic prénatal positif, les couples peuvent décider d'interrompre la grossesse ou se préparer à la naissance d'un enfant atteint.

L'efficacité clinique du test de porteur se traduirait par la réduction du nombre de naissances d'enfants atteints de la maladie ou par l'amélioration de la santé et de la qualité de vie des enfants atteints. Cette efficacité clinique est difficile à évaluer dans le contexte québécois considérant l'absence de collecte de données à cet égard. De plus la prévalence à la naissance des maladies incluses à l'offre actuelle de test de porteur ne peut être mesurée en raison de l'absence de code CIM-10 spécifique à chacune de ces maladies. Le choix des parents de poursuivre ou non une grossesse lorsqu'un enfant est atteint dépend aussi de la maladie et de son pronostic.

Une tension éthique existe entre ces deux objectifs du test de porteur, soit l'autonomie de choix et la prévention des maladies ciblées par les tests [INESSS, 2024b]. Certains

⁸ Site Web, consultable à : <https://www.quebec.ca/sante/conseils-et-prevention/depistage-et-offre-de-tests-de-porteur/tests-de-porteur-maladies-hereditaires-recessive>.

⁹ Communication personnelle avec les responsables de l'offre.

auteurs ont d'ailleurs suggéré que ces deux objectifs des tests de porteur ne doivent pas nécessairement être mutuellement exclusifs [Dive et Newson, 2021; CESP, 2016]. Ces auteurs ajoutent qu'il pourrait être éthiquement possible d'ajouter l'objectif de prévention à celui de la promotion de l'autonomie reproductive, et ce, en s'assurant d'informer et de sensibiliser la population de manière neutre et sans exercer de pression extérieure [INESSS, 2024b].

La recherche de la littérature n'a repéré aucune étude concernant les choix reproductifs des couples porteurs de la MSZ. Toutefois, dans le contexte de tests de porteur, il semble qu'une majorité des couples de porteurs identifiés par ces tests optent pour des actions visant à éviter la naissance d'un enfant atteint, mais la nature clinique de la maladie (sévérité) ainsi que certains aspects culturels et religieux influent sur les choix reproductifs des couples de porteurs [INESSS, 2024b].

Deux études québécoises ont rapporté de l'information sur les choix reproductifs de couples de porteurs identifiés par l'offre de tests de porteur au Saguenay–Lac-Saint-Jean, dans Charlevoix et sur la Haute-Côte-Nord [Frigon *et al.*, 2022; Tardif *et al.*, 2018]. Frigon et ses collaborateurs [2022] se sont entretenus avec 22 couples de porteurs identifiés par l'offre de tests de porteur au cours des dix dernières années. Les auteurs ont rapporté que la majorité des couples de porteurs participant à l'étude ont opté pour une grossesse naturelle suivie d'un diagnostic prénatal, et que cinq des six couples (5/6, 83,3 %) qui avaient reçu un diagnostic prénatal positif ont décidé d'interrompre la grossesse en cours. Toujours dans le cadre de la même offre de tests de porteur, Tardif et ses collaborateurs [2018] ont aussi rapporté que, chez huit couples identifiés comme porteurs qui ont vécu une grossesse, tous ont opté pour procéder à un diagnostic prénatal. Les auteurs n'ont toutefois donné aucune information concernant les résultats des diagnostics prénataux et les décisions subséquentes des couples et ils ont mentionné que la moitié des couples n'avaient pas reçu de conseil génétique après leur résultat positif de porteur [Tardif *et al.*, 2018].

La perception d'un objectif de prévention des maladies génétiques ciblées se manifeste au sein de la population québécoise. Cette perception populaire s'est fait sentir lors de la médiatisation des tests de porteur où il était fait mention de l'importance des tests pour prévenir les maladies dépistées. *De plus, les données provenant d'un sondage mené dans le cadre de cette évaluation montrent que plus de la moitié des répondants, qu'ils aient ou non effectué un test de porteur, considèrent la participation aux tests comme un moyen de prévenir la naissance d'un enfant atteint* [INESSS, 2024b].

3.5 Innocuité du test de porteur de la maladie du spectre de Zellweger

La revue de la littérature n'a permis de repérer aucun article concernant les risques physiques et psychosociaux liés aux tests de porteur de la MSZ. La recherche de la littérature a donc été étendue au dépistage du statut de porteur d'autres maladies autosomiques récessives.

Puisque le prélèvement de cellules buccales est une technique non invasive, les risques physiques qui y sont rattachés sont faibles, voire nuls.

Une publication récente de l'INESSS [INESSS, 2024b] a documenté la littérature afin d'identifier l'impact psychologique d'un résultat positif à un test de porteur. Les études repérées dans la littérature mentionnent que la divulgation d'un résultat positif à un test de porteur augmente de manière temporaire le niveau d'anxiété chez une minorité de participants. *Près des deux tiers de l'ensemble des personnes sondées qui ont fait un test de porteur ont dit ne pas avoir ressenti d'anxiété au cours du processus, et la majorité ont reçu l'appui de leur entourage [INESSS, 2024b]. L'anxiété semble dépendre des connaissances des participants sur la génétique et les tests de porteur, de l'histoire familiale de maladies héréditaires récessives, du stade du projet familial et du caractère du participant [INESSS, 2024b]. Les personnes admissibles aux tests de porteur qui seraient bien informées auraient potentiellement moins d'anxiété.* De plus, une minorité d'individus identifiés comme porteurs ont rapporté avoir perçu un impact négatif sur leur image personnelle, y compris sur la perception de leur état de santé, de l'autostigmatisation et de la stigmatisation sociale. Finalement, la littérature a rapporté qu'un résultat positif de statut de porteur peut avoir des effets variés (positif, négatif ou neutre) sur le couple et la famille [INESSS, 2024b].

Selon certains membres du comité consultatif, le niveau de stress des participants à l'offre de tests de porteur serait léger et de courte durée, puisque l'information est obtenue rapidement. Ces membres ont souligné que la présence de la Corporation de recherche et d'action sur les maladies héréditaires (CORAHM)¹⁰ a augmenté de manière importante les connaissances en génétique dans la population, ce qui a mené à une réduction des impacts négatifs liés au test de porteur, notamment la stigmatisation. D'autres membres du comité consultatif ont toutefois rapporté que les connaissances en génétique dans les autres régions du Québec sont plus limitées. Malgré des connaissances en génétique, les couples de porteurs peuvent vivre un choc lorsqu'ils apprennent leur statut.

Quelle que soit la maladie visée, un résultat négatif à un test de porteur peut apporter un sentiment de sécurité aux participants, qui pourrait être un faux sentiment si ceux-ci étaient porteurs d'un autre variant génétique non recherché par le test [INESSS, 2024b]. Divers variants génétiques ont été reconnus comme responsables de la MSZ. Donc, un résultat négatif à un test de porteur pour un variant génétique spécifique ne signifie pas que l'enfant à naître ne sera pas atteint de la MSZ. De plus, des patients ont été identifiés comme étant hétérozygotes composés, soit avec deux variants génétiques pathogènes différents, un sur chacun de leurs allèles du même gène. Il est donc possible d'avoir un parent qui présente un variant pathogène à une fréquence plus élevée au Saguenay–Lac-Saint-Jean et l'autre parent qui aurait reçu un résultat négatif à un test visant à détecter ce variant génétique spécifique alors qu'il pourrait être porteur d'un autre variant génétique dans le gène. Cette observation s'applique autant pour les

¹⁰ CORAMH est un organisme régional à but non lucratif qui a pour mission d'informer, de sensibiliser et d'informer la population du Saguenay–Lac-Saint-Jean sur les maladies héréditaires fréquentes dans la région. Site Web, consultable à : <https://coramh.org/>.

variants génétiques de *PEX1* que pour ceux de *PEX6*. Ce risque résiduel doit être clairement décrit aux futurs parents qui décideraient de participer à un test de porteur qui identifie des variants génétiques sélectionnés.

Points saillants

Le diagnostic de la MSZ est fait avec des marqueurs biochimiques plasmatiques et des analyses moléculaires.

Il n'existe aucun traitement curatif de la MSZ. Les traitements visent à prendre en charge les manifestations cliniques.

Les variants *PEX6* c.802_815del14 et *PEX1* c.2097_2098insT représenteraient 76 % et 20 %, respectivement, des variants génétiques responsables de la MSZ dans la population générale de la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean.

Le test de porteur de la MSZ, basé sur la technique de génotypage clinique TaqMan, montre une sensibilité et une spécificité de 100 % pour les variants génétiques *PEX1* c.2097_2098insT et *PEX6* c.802_815del14. Un risque résiduel d'être porteur d'un variant pathogène causant la MSZ existe malgré un résultat négatif au test.

Le test de porteur de la MSZ ne présente pas de risque physique pour les participants, mais il pourrait causer une augmentation de l'anxiété et avoir un impact négatif sur la perception personnelle des individus, identifiés comme porteurs du variant génétique, et d'autant plus pour les couples de porteurs.

4 DIMENSION SOCIOCULTURELLE

4.1 Disponibilité mondiale des tests de porteur de la maladie du spectre de Zellweger

4.1.1 Offre de tests de porteur de la maladie du spectre de Zellweger à l'international

L'Australie a mené un projet pilote, le projet Mackenzie, afin de soumettre 10 000 couples à un test pour déterminer leur statut de porteur de nombreuses maladies héréditaires. Des généticiens ont évalué 2 397 gènes afin de trouver ceux qui devraient être inclus dans l'offre de tests du projet pilote. Plusieurs gènes responsables de la maladie du spectre de Zellweger ont été évalués. Les gènes retenus sont *PEX1*, *PEX10*, *PEX11b*, *PEX12*, *PEX13*, *PEX16*, *PEX2*, *PEX26*, *PEX3*, *PEX5* et *PEX6*, alors que les gènes *PEX14* et *PEX19* ont été exclus [Kirk *et al.*, 2021]. Ce projet pilote s'est terminé en 2022, et aucune information spécifique sur la MSZ n'a été publiée après sa conclusion.

Présentement, le test de porteur de la MSZ ne serait pas offert publiquement, dans aucun pays ou province. Cependant, cette maladie serait présente dans de nombreux panels de gènes pour des tests de dépistage offerts par des entreprises privées¹¹.

Tableau 6 Entreprises privées offrant le dépistage du statut de porteur de la MSZ

Entreprise	Pays	Site Web
Labcorp	États-Unis	https://womenshealth.labcorp.com/patients/about-genetic-testing/genetic-disorders-and-terms
NxGen MDx	États-Unis	https://nxgenmdx.com/carrier-screening/
tellmeGen	Plusieurs, y compris le Canada	https://www.tellmegen.com/en/results/monogenic-diseases
Myriad Genetics	États-Unis	https://myriad-library.s3.amazonaws.com/mwh/Foresight_Universal_Disease_List_2021.pdf
Invitae	États-Unis	https://www.invitae.com

¹¹ Il n'est pas possible de savoir sur la base de quels critères des entreprises ont inclus ou non des maladies dans leur offre de tests, et ces critères pourraient différer de ceux considérés lors d'offres définies avec du financement public.

4.2 Acceptabilité sociale et stigmatisation

L'offre de tests de porteur pour quatre maladies héréditaires récessives chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord a débuté par un projet pilote en 2010 pour les personnes résidant au Saguenay–Lac-Saint-Jean. En 2018, l'offre a pris de l'expansion afin d'inclure les personnes originaires de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord, et aussi de joindre les futurs parents qui ne résideraient pas dans les régions ciblées, mais dont les grands-parents seraient originaires de ces régions. L'ajout de nouvelles maladies à l'offre actuelle a souvent fait la manchette dans les médias, et le souhait de voir de nouvelles maladies ajoutées à l'offre a souvent été évoqué.

Quelques études québécoises ont évalué la perception des citoyens et des usagers de l'offre de tests de porteur au Saguenay–Lac-Saint-Jean. Lors d'une étude populationnelle menée en 2014, 75,9 % des personnes sondées ont déclaré avoir l'intention de passer des tests de porteur dans le cas où elles désireraient fonder une famille, ce qui suggère que les tests de porteur sont bien acceptés dans la population du Saguenay–Lac-Saint-Jean [Blackburn *et al.*, 2014]. Les répondants au sondage seraient aussi ouverts à informer leurs proches s'ils obtenaient un résultat positif à un test de porteur, démontrant ainsi l'acceptation du statut de porteur – 73,8 % des répondants informeraient certainement leurs proches d'un résultat positif, alors que 18,2 % le feraient probablement [Blackburn *et al.*, 2014].

Durant le déroulement du projet pilote, un sondage de satisfaction a été mené auprès des participants du Saguenay–Lac-Saint-Jean [Pouliot et Rousseau, 2013]. À cette époque, les personnes devaient se déplacer pour participer à une séance d'information sur les tests de porteur de maladies héréditaires récessives avant qu'une infirmière ne procède à un prélèvement. Le sondage a démontré un haut taux de satisfaction quant aux différentes modalités de l'offre des tests : choix des heures proposées, distance à parcourir, déroulement de la rencontre, contenu de la séance d'information et méthode employée pour la transmission des résultats. Cependant, dans le cadre d'un autre sondage plus récent auprès de couples porteurs d'une des quatre maladies de l'offre de tests de porteur pour les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord, les répondants ont mentionné que les choix reproductifs auxquels les couples sont confrontés peuvent les ébranler dans leurs valeurs personnelles, de couple et familiales [Frigon *et al.*, 2022].

Un sondage a démontré que les individus estiment qu'il est juste et équitable d'offrir des tests de porteur à des populations ciblées en fonction de leurs risques, mais qu'il serait préférable de rendre ces tests de porteur disponibles à une population plus large dans la province. Les personnes consultées ont aussi mentionné ne pas ressentir de stigmatisation envers leur groupe ethnique ou leur origine à cause des tests et elles s'estiment plutôt chanceuses d'avoir accès à de tels tests [INESSS, 2024b].

Fedick et ses collaborateurs [2014] ont recherché des variants génétiques chez 2 093 individus qui ont participé à un programme américain de test de porteur destiné à la population d'ascendance juive ashkénaze et ils ont identifié un variant du gène *PEX2* responsable de certains cas de la MSZ dans cette population. Le variant c.355C>T (pArg119Ter) aurait une fréquence de porteur de 1/123 chez cette population. Selon le site gnomAD, la fréquence de porteur de ce variant serait de 1/231 dans la population juive ashkénaze, sur un échantillon de 14 804 individus¹². Ce variant génétique n'a pas été identifié dans la population québécoise (canadienne-française, haïtienne, marocaine) par le projet CARTaGENE¹³. Dans le cadre de la présente évaluation, la recherche systématique de variants génétiques autres que ceux mentionnés en vue de l'ajout à l'offre de tests n'a pas été faite, mais l'étude portant sur le variant génétique dans le gène *PEX2* dans la population juive ashkénaze se trouvait parmi les publications retenues par la recherche bibliographique. Cela suggère que d'autres variants génétiques pour lesquels la fréquence de porteur est élevée pourraient être présents dans d'autres populations. *Les membres du comité consultatif n'ont pas eu connaissance de personnes atteintes de la MSZ au Québec, qui auraient eu des origines juives ashkénazes.*

Points saillants

Le test de porteur de la maladie du spectre de Zellweger n'est présentement pas offert ailleurs dans le monde. Plusieurs entreprises privées offrent le dépistage du statut de porteur aux personnes sans antécédents familiaux qui souhaitent connaître leur statut de porteur de la maladie du spectre de Zellweger.

L'offre de tests de porteur est bien connue et acceptée dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean, et l'ajout de nouvelles maladies à ces tests est attendu par plusieurs groupes.

Il pourrait exister d'autres variants génétiques liés à la maladie du spectre de Zellweger dans d'autres sous-populations, mais sans moyen de retracer tous les cas diagnostiqués au Québec, il est impossible d'avoir une recension complète des variants présents.

Plusieurs entreprises privées offrent le dépistage aux personnes sans antécédents familiaux qui souhaitent connaître leur statut de porteur de maladies génétiques rares. Ces tests portent sur un grand nombre de maladies, la MSZ pouvant y être incluse.

¹² Site Web https://gnomad.broadinstitute.org/variant/8-76983824-G-A?dataset=gnomad_r4, consulté le 20 février 2024.

¹³ Site Web <https://cartagene-bravo.cerc-genomic-medicine.ca/gene.html?id=PEX2>, consulté le 29 février 2024.

5 DIMENSION ORGANISATIONNELLE

5.1 Parcours clinique de l'offre de tests de porteur

L'offre actuelle de tests de porteur permet aux individus admissibles de savoir s'ils sont porteurs d'un gène défectueux associé à quatre maladies récessives, soit ceux âgés de 18 ans ou plus, qui ont au moins un de leurs grands-parents biologiques né dans les régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix ou de la Haute-Côte-Nord, et qui sont en situation préconceptionnelle ou prénatale. Pour participer à l'offre de tests de porteur, les personnes admissibles doivent se rendre sur le site Web du gouvernement du Québec¹⁴, répondre à un questionnaire de compréhension de dix questions et remplir un formulaire de participation. Les participants reçoivent par la poste, entre trois et cinq jours ouvrables plus tard, une trousse d'autoprélèvement accompagnée d'un formulaire de consentement et d'une enveloppe-réponse.

Selon les responsables de la plateforme, les résultats de porteurs sont obtenus à l'intérieur de cinq à sept jours après la réception de l'échantillon au laboratoire. Le délai écoulé entre la demande de la trousse par le participant et la réception de son statut de porteur est d'environ 20 jours. En situation prénatal, un processus accéléré a été établi pour donner le résultat du statut de porteur dans un délai de 5 à 10 jours. Un système automatisé informe les participants qui sont identifiés comme non-porteurs. Les **résultats négatifs sont alors transmis par la poste** dans une lettre explicative. Les **résultats positifs sont transmis par téléphone** par un conseiller en génétique afin de discuter des résultats et de répondre aux questions, puis une lettre explicative est envoyée. Le partenaire reproductif de l'individu identifié comme porteur se verra alors offrir de participer à l'offre de tests de porteur. Le ou la partenaire d'une personne reconnue comme porteuse d'une des maladies incluses dans l'offre de tests de porteur devient admissible au test de porteur, et ce, même si ce partenaire n'était pas admissible initialement – par exemple, non originaire des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix ou de la Haute-Côte-Nord [MSSS, 2023].

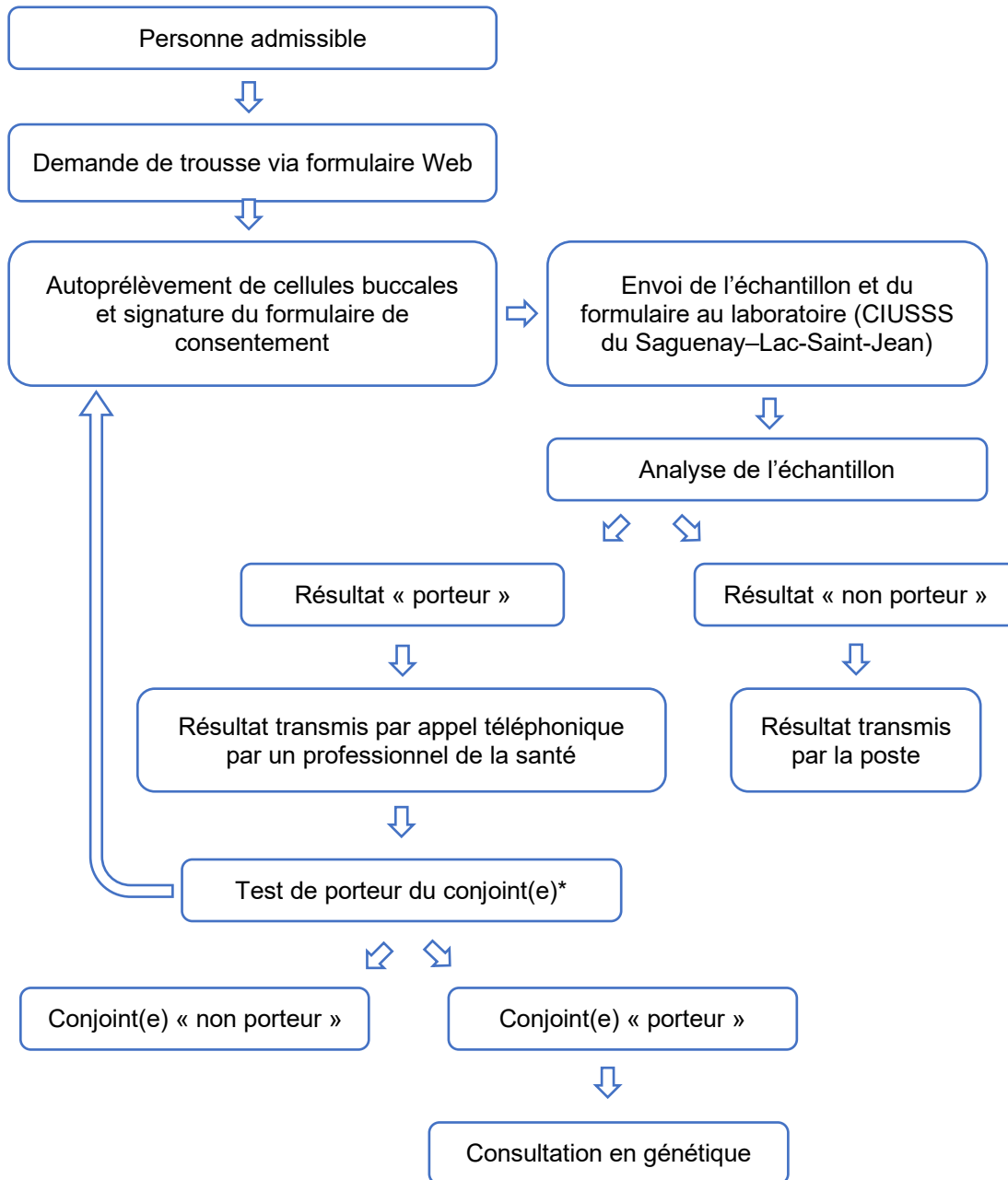
Lorsque les **deux partenaires reproductifs sont porteurs d'un gène défectueux pour la même maladie récessive**, ces couples de porteurs reçoivent alors un appel téléphonique d'un conseiller en génétique qui leur explique les implications de ces résultats¹⁵. Ce conseiller en génétique met alors les couples de porteurs qui le désirent en contact avec un service de génétique de leur région. Ils pourront alors planifier une rencontre de conseil génétique complet et discuter des différentes options concernant la planification familiale ou le suivi de grossesse. Au Québec, un outil d'aide à la décision est en cours d'élaboration pour les couples porteurs d'une des quatre maladies incluses dans l'offre de tests de porteur pour quatre maladies héréditaires récessives chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix ou de la

¹⁴ Site Web, consultable à : <https://www.quebec.ca/sante/conseils-et-prevention/depistage-et-offre-de-tests-de-porteur/tests-de-porteur-maladies-hereditaires-recessive/description-tests-porteur>.

¹⁵ La probabilité de ces couples d'avoir un enfant atteint de la maladie récessive est alors de 1 sur 4 (25%).

Haute-Côte-Nord¹⁶. Un aperçu du parcours clinique de l'offre de tests de porteur est présenté à la [figure 2](#).

Figure 2 Parcours clinique de l'offre de tests de porteur établis pour les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix ou de la Haute-Côte-Nord



* Lorsque la personne admissible est enceinte de 12 à 16 semaines ou s'il s'agit du partenaire d'une femme enceinte de 12 à 16 semaines, les deux conjoints reçoivent une trousse et les tests sont faits de manière simultanée.

¹⁶ Un nouvel outil a été adapté aux besoins pour soutenir les couples porteurs du gène de la tyrosinémie : <https://lelien.santesaglac.gouv.qc.ca/2023/05/23/un-nouvel-outil-adapte-aux-besoins-pour-soutenir-les-couples-porteurs-du-gene-de-la-tyrosinemie/> et <https://www.poitraslab.com/planificationfamiliale>.

Il a été mentionné lors d'une réunion du comité consultatif que les conseillers en génétique et les médecins généticiens de différentes régions du Québec connaissent l'offre actuelle de tests de porteur. Les individus et couples vus en conseil génétique pour d'autres raisons médicales et qui mentionnent être originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix ou de la Haute-Côte-Nord sont référés vers le site Web de l'offre de tests de porteur. Il a cependant été mentionné que, dans certains cas, les tests peuvent aussi être faits directement à l'endroit où les patients consultent sans passer par l'offre de tests sur le site Web du MSSS. Dans le cas de grossesses de plus de 16 semaines, les couples doivent être directement pris en charge pour le test de porteur et le suivi. Les membres du comité consultatif ont souligné l'importance de bien informer les personnes qui désirent participer à l'offre de tests de porteur, notamment concernant les enjeux et les limites des tests de porteur.

De plus, selon certains membres du comité consultatif, les pratiques entourant le dépistage du statut de porteur du conjoint d'un individu identifié comme porteur varient au Québec. Cela serait relativement uniforme dans le contexte de l'offre de tests de porteur, c'est-à-dire que le conjoint serait soumis aux tests pour les variants couverts par l'offre. La marche à suivre pour le dépistage du statut de porteur d'un conjoint si la ou le partenaire est porteur ne serait pas uniforme dans le contexte d'autres maladies. Le dépistage du statut de porteur du conjoint serait fait selon l'évaluation de ses risques, qui pourrait s'apparenter au dépistage de la trisomie 21 où les investigations complémentaires dépendent des risques calculés. Selon les risques, il se pourrait que des personnes doivent payer des services si elles désirent des investigations supplémentaires. Des sentiments d'iniquité, de la frustration et de l'anxiété peuvent donc être présents pour certains couples lorsque le dépistage n'est pas offert au conjoint d'un individu porteur. Les recommandations à venir du CCGM (Collège canadien des généticiens médicaux) aborderont, notamment, le dépistage chez les conjoints.

Les membres du comité consultatif ont souligné l'importance de bien informer les individus qui désirent participer à l'offre de tests de porteur, notamment concernant les enjeux et les limites de ces tests du statut de porteur.

5.2 Volume d'analyse des résultats des tests de porteur actuellement réalisés au Québec

Le niveau de participation à l'offre de tests de porteur apporte de l'information sur les possibles enjeux organisationnels et les impacts sur le réseau de la santé associés à l'ajout de maladies à l'offre de tests de porteur. Les données relatives aux volumes permettent, entre autres, d'estimer le nombre d'analyses supplémentaires à effectuer et le nombre d'individus identifiés comme porteurs de la MSZ. Ces données seront aussi employées pour évaluer l'impact économique d'un éventuel ajout du test de porteur de la MSZ à l'offre de tests de porteur ([section 6](#)).

Selon le *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*, les codes 55311 et 55312 sont associés à des tests de statut de porteur sur prélèvements de cellules buccales¹⁷. Le code 55311 analyse les échantillons pour les quatre maladies. Le code 55312 serait employé si le test pour une seule maladie était demandé par le participant. Cependant, le laboratoire analyse toujours les quatre maladies, et la sélection est faite au moment de la divulgation des résultats, ce qui explique l'absence d'analyse sous le code 55312.

Dans l'ensemble, le niveau de participation à l'offre de tests de porteur est plutôt stable depuis son élargissement au niveau provincial en 2018. Le nombre de trousseaux envoyés et reçus pour analyses à la plateforme a varié entre 2 280 et 2 622, et entre 1 729 et 1 925, respectivement. Entre 7 et 14 couples de porteurs sont identifiés chaque année pour les quatre maladies incluses dans l'offre de tests de porteur, ce qui fait environ 2 à 3 couples porteurs par an par maladie. Les données issues du *Répertoire de biologie médicale* concernant l'offre de tests de porteur (code 55311) montrent des résultats légèrement supérieurs relativement au nombre d'analyses, variant entre 1 857 et 2 270 analyses par année¹⁸. Les données sur les volumes de tests provenant des demandeurs ainsi que ceux provenant du *Répertoire de biologie médicale* sont présentées au [tableau 7](#).

¹⁷ *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* – Édition 2022-2023, <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-003378/>.

¹⁸ Sauf les données de l'année 2017-2018.

Tableau 7 Données sur le niveau de participation à l'offre de tests de porteur

Données fournies par les responsables de la plateforme SLSJ			Données volumétrie répertoire biologie médicale		
Années	N ^{bre} de trousseaux retournés (N ^{bre} de trousseaux demandés)	N ^{bre} de couples de porteurs identifiés*	Années [†]	55311 (VP)	55312 (VP)
2023	1781 (2280)	n.d.	2022-2023	1907 (25)	0 (25)
2022	1925 (2510)	7	2021-2022	2270 (25)	0 (25)
2021	1853 (2551)	14	2020-2021	2054 (25)	0 (25)
2020	1767 (2486)	10	2019-2020	1971 (24)	0 (24)
2019	1754 (2499)	9	2018-2019	1857 (23)	0 (23)
2018 [‡]	1729 (2622)	10	2017-2018 [‡]	586 (23)	0 (23)

* Couples de porteurs de l'une des quatre maladies incluses dans l'offre de tests de porteur pour quatre maladies héréditaires récessives chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord : l'acidose lactique congénitale, l'ataxie récessive spastique de Charlevoix-Saguenay, la neuropathie sensitivomotrice héréditaire avec ou sans agénésie du corps calleux et la tyrosinémie héréditaire de type 1.

† La période couverte par les années est du mois d'avril au mois de mars l'année suivante.

‡ L'élargissement de l'offre de tests de porteur au niveau provincial a été effectué au cours de l'année 2018. Les données pour l'année 2018 ne correspondent donc pas à une année complète.

55311 : Offre populationnelle SLSJ (4 maladies) (CIUSSS SLSJ / Hôpital de Chicoutimi) (régional désigné), (SACS 6594ΔT, SACS 5254C>T, LRPPRC C1061T, SLC12A6 2436ΔG, FAH IVS12+5G>A; (TAAN) recherche de mutations sur prélèvement de cellules buccales.

55312 : Offre populationnelle SLSJ (maladies individuelles) (CIUSSS SLSJ / Hôpital de Chicoutimi) (régional désigné), ALC-SLSJ; TH1; NSM /ACC; ARSACS) (TAAN) – recherche de mutations individuelles sur prélèvement de cellules buccales.

5.3 Efficacité organisationnelle du test de porteur de la MSZ

Comme mentionné à la [section 3.4](#), l'objectif de l'offre de tests de porteur est de promouvoir l'autonomie reproductive des couples en leur fournissant de l'information de qualité afin qu'ils puissent prendre une décision libre et éclairée¹⁹. L'efficacité organisationnelle d'une offre de tests de porteur, et ce, de façon indépendante des maladies incluses dans celle-ci, pourrait se décliner en trois principaux critères, soit

- 1) **s'assurer que les personnes admissibles sont informées de l'existence de l'offre, y ont accès et reçoivent leurs résultats au moment opportun**,
- 2) **fournir une information de qualité sur les tests**, les résultats possibles et leurs conséquences et
- 3) **assurer le suivi en conseil génétique** des couples porteurs et fournir aux couples l'information de qualité relative aux options reproductives [INESSS, 2024b].

¹⁹ Site Web, disponible à : <https://www.quebec.ca/sante/conseils-et-prevention/depistage-et-offre-de-tests-de-porteur/tests-de-porteur-maladies-hereditaires-recessive>.

5.3.1 Identification des couples

Afin d'identifier des couples de porteurs de la MSZ, les personnes admissibles à l'offre de tests de porteur doivent connaître l'existence de cette offre. Les résultats du sondage montrent que l'offre de tests de porteur est bien connue au Saguenay–Lac-Saint-Jean, mais qu'elle semble moins connue dans les autres régions du Québec. Selon les documents fournis par les responsables de l'offre, bien qu'environ la moitié des personnes admissibles à l'offre de tests de porteur résident à l'extérieur des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord, la majorité (68,4%) des participants à l'offre de tests résident dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean. Toujours selon les responsables de l'offre, la grande majorité des couples de porteurs identifiés (88,2 %, 45/51) depuis l'élargissement de l'offre en 2018 résident dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean.

De plus, la littérature suggère fortement que le moment idéal pour la participation au dépistage du statut de porteur est en situation préconceptionnelle [INESSS, 2024b]. En effet, les couples de porteurs identifiés avant la grossesse ont plus d'options reproductives que les couples identifiés en situation prénatale. Un couple de porteurs identifiés en situation prénatale peut seulement décider d'opter ou non pour un diagnostic prénatal, et advenant un résultat positif, choisir de donner naissance à un enfant atteint ou d'interrompre la grossesse. Selon les responsables de l'offre, des 9 381 personnes qui ont participé à l'offre de tests de porteur depuis son élargissement en 2018, plus de la moitié (50,7 %) étaient en situation prénatale.

5.3.2 Information

Il est important que les participants aux tests de porteur reçoivent et comprennent toute l'information qui leur est fournie afin de prendre une décision éclairée, à savoir s'ils doivent procéder ou non au test de porteur [INESSS, 2024b]. L'information pour les participants à l'offre de tests de porteur est disponible sur le site Web du ministère de la Santé et des Services sociaux [MSSS, 2023]. L'information fournie aux participants comprend notamment une description de l'offre de tests de porteur (mode de transmission, maladies ciblées par l'offre, critères d'admissibilité à l'offre), les avantages et les inconvénients de recourir aux tests de statut de porteur, ainsi que les résultats possibles et leurs implications. Les étapes à suivre pour avoir recours aux tests de porteur sont aussi détaillées. Après avoir reçu confirmation de leur admissibilité à l'offre de tests de porteur, les participants doivent remplir un questionnaire de compréhension de dix questions afin de recevoir la trousse d'autoprélèvement par la poste. Cette trousse contient un rappel de l'information concernant les résultats, les implications, les risques et les inconvénients des tests ainsi qu'un formulaire de consentement à remplir et à signer. Les participants qui auraient besoin d'information supplémentaire concernant l'offre de tests de porteur peuvent aussi contacter directement le laboratoire du CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean.

Les usagers consultés ont mentionné que les professionnels de la santé en première ligne devraient être mieux informés sur les différentes offres de tests de porteur, les populations admissibles et le processus de demande de tests. Les pharmaciens pourraient aussi avoir un rôle à jouer dans l'information aux usagers. Les professionnels de la santé qui accompagnent les femmes enceintes seraient davantage au fait des offres de tests de porteur, mais les couples ne sont généralement pas rencontrés en situation préconceptionnelle qui demeure le moment idéal pour effectuer les tests de porteur. Les participants à la consultation ont aussi reconnu qu'il peut être difficile pour un professionnel d'identifier l'ethnicité ou l'origine régionale d'un patient lors des rendez-vous médicaux et ainsi d'orienter correctement les personnes admissibles [INESSS, 2024b].

5.3.3 Suivi en conseil génétique et accès aux options reproductives

Les couples porteurs de la MSZ doivent avoir accès à un suivi en conseil génétique afin de pouvoir prendre une décision reproductive éclairée. En se basant sur la fréquence de porteur du variant pathogène c.802_815del14 du gène *PEX6* causant la MSZ dans la population cible (1 / 53), la fréquence des couple de porteurs de la MSZ causée par ce variant peut être estimée à 1 couple sur 2 809²⁰. En se basant sur la fréquence de porteur du variant pathogène c.2097_2098insT du gène *PEX1* causant la MSZ dans la population cible (1 / 200), la fréquence des couples de porteurs de la MSZ causée par ce variant peut être estimée à 1 couple sur 40 000¹⁷. Le nombre d'individus identifiés comme porteurs de la MSZ, qui recevront un appel téléphonique d'un professionnel de la santé, pourrait être estimé à 54 par année²¹.

Les couples de porteurs de la MSZ doivent pouvoir accéder à un suivi en conseil génétique et aux options reproductives dans des délais opportuns, et ce, quel que soit leur lieu de résidence au Québec – enjeu régional d'accès aux ressources en santé.

Selon les membres du comité consultatif, les couples de porteurs de la MSZ identifiés par l'offre de tests de porteur auraient accès aux ressources en santé, et ce, quel que soit leur lieu de résidence au Québec. Les couples de porteurs seraient vus en priorité par les services de conseil génétique, surtout en situation prénatale. La mise en place récente de nouveaux services assurés de procréation médicalement assistée et de tests génétiques préimplantatoires pourrait créer une hausse du nombre des demandes et augmenter les délais d'attente pour ces services²².

²⁰ En prenant en considération que les deux partenaires reproductifs viennent d'une région soumise à l'effet fondateur.

²¹ Estimé selon les 2 270 analyses effectuées en 2022 et la fréquence de porteur de 1 / 53 du variant pathogène c.802_815del14 du gène *PEX6* et de 1 / 200 du variant pathogène c.2097_2098insT du gène *PEX1* dans la population cible.

²² Des modifications au programme de remboursement de la procréation médicalement assistée ont été effectuées le 6 mars 2024 – [Programme - Procréation médicalement assistée - Professionnels de la santé - MSSS \(gouv.qc.ca\)](https://www.gouv.qc.ca/Programme-Procréation-médicalement-assistée-Professionnels-de-la-santé-MSSS).

5.4 Aspects organisationnels

L'ajout d'un variant pathogène de la MSZ à l'offre de tests de porteur comporte quelques enjeux organisationnels. Le site Web du ministère de la Santé et des Services sociaux ainsi que les troussees envoyées aux participants de l'offre de tests de porteur devront être modifiés afin d'inclure l'information relative à la MSZ. Selon les responsables de l'offre, l'inclusion du test de porteur de la MSZ ne devrait pas modifier de manière significative le nombre de troussees envoyées ou reçues, et l'augmentation du nombre d'analyses ne serait pas assez élevée pour créer des problèmes organisationnels – selon les installations et la disponibilité du personnel. Toutefois, l'ajout du test de porteur de la MSZ pourrait entraîner une augmentation temporaire du nombre de troussees demandées par des individus qui ont déjà participé à l'offre de tests de porteur, mais qui désirent avoir des enfants et connaître leur statut de porteur de la MSZ. Finalement, toujours selon les responsables de l'offre, la trousse d'autoprélèvement de cellules buccales peut contenir assez de matériel génétique pour réaliser les analyses supplémentaires associées au test de porteur de la MSZ. Frigon et ses collaborateurs [2022] ont rapporté que certains participants à l'offre de tests de porteur se sont dits préoccupés par le manque de connaissances de certains professionnels de la santé sur les maladies incluses dans l'offre de tests de porteur. De plus, certains couples de porteurs ont mentionné qu'ils auraient aimé bénéficier d'un soutien psychologique dans le processus décisionnel [Frigon *et al.*, 2022]. Les professionnels de la santé, notamment les médecins de famille ou autres professionnels qui font le suivi d'individus en âge de procréer, devraient donc être informés des changements dans l'offre de tests de porteur.

5.5 Enjeux d'équité et éthiques entourant l'ajout de la MSZ à l'offre de tests de porteur

La revue de la littérature a permis de repérer trois principales stratégies pour offrir un test de porteur, soit le test basé sur l'histoire familiale (test en cascade), le test basé sur l'ethnicité et le dépistage panethnique [INESSS, 2024b].

Le test basé sur l'histoire familiale (qui est présentement offert pour le test de porteur de la MSZ) comporte beaucoup de limites dans l'identification de personnes et de couples de porteurs. Par exemple, une étude menée en Australie a montré que 88 % des individus identifiés comme porteurs de trois maladies récessives (fibrose kystique, amyotrophie spinale et syndrome du X fragile) n'avaient pas d'histoire familiale à cet égard [Archibald *et al.*, 2018]. D'autres auteurs ont rapporté qu'une majorité de couples de porteurs obtiennent de l'information relative à leur statut de porteur seulement après avoir donné naissance à un enfant atteint d'une maladie récessive [Janssens *et al.*, 2017]. Les maladies rapportées par l'étude australienne ont toutefois des fréquences de taux de porteurs plus élevées que la MSZ.

Les membres du comité consultatif ont aussi souligné les limites du test basé sur l'histoire familiale, qui tend à devenir moins efficace dans des familles moins nombreuses.

Le test basé sur l'ethnicité cible des populations ou des sous-populations qui présentent *a priori* un risque plus élevé d'être atteintes de certaines maladies. L'offre actuelle de tests de porteur pour les individus originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord est basée sur cette stratégie. La revue de littérature a aussi identifié certaines limites associées à cette stratégie de test [INESSS, 2024b]. Plusieurs auteurs ont mentionné qu'il est de plus en plus difficile d'assigner une ethnicité aux individus dans la population, et que plusieurs personnes pourraient ne pas connaître leurs origines. D'autres auteurs ont indiqué que le test basé sur l'ethnicité est inefficace pour l'identification des couples de porteurs.

Les personnes consultées ont mentionné qu'il est de plus en plus difficile d'attribuer une ethnicité à un individu considérant l'hétérogénéité de la population québécoise [INESSS, 2024b].

Le dépistage panethnique, qui est offert indépendamment de l'ethnicité, pourrait permettre de réduire la variabilité et l'iniquité dans l'accès au dépistage du statut de porteur [INESSS, 2024b].

Selon les membres du comité consultatif, dans le contexte québécois, l'offre de tests de porteur pour les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord est justifiable et acceptable. Les membres du comité consultatif ont mentionné que, compte tenu de la situation actuelle, des connaissances et des risques associés à cette maladie, l'ajout du test de porteur de la MSZ semble approprié. Certains membres ont aussi indiqué que l'ajout de la MSZ à l'offre de tests de porteur vient en fait ajuster un service qui est en ce moment asymétrique et inéquitable. De plus, des individus pourraient décider d'opter pour le dépistage du statut de porteur au privé, ce qui est inéquitable considérant les coûts élevés et les risques associés à des offres privées – gestion des données et divulgation des résultats et du suivi.

Lors des discussions avec les membres du comité consultatif, il a toutefois été souligné que l'offre de tests de porteur peut être perçue comme un service « plus » pour les personnes admissibles, et que son offre ciblée sur une sous-population peut soulever des questions d'équité. Selon certains membres du comité consultatif, des personnes d'autres régions au Québec auraient une prévalence plus élevée concernant certaines maladies récessives. De plus, d'autres maladies récessives au Québec, notamment l'amyotrophie spinale, montrent une fréquence de porteur similaire à celle de la MSZ, mais ce, dans l'ensemble de la population. Les membres du comité ont mentionné qu'une réflexion plus large devrait être entamée concernant le dépistage du statut de porteur. Les membres ont souligné l'importance d'obtenir des données fiables et d'identifier d'autres populations au Québec qui présentent a priori un risque plus élevé d'être atteintes de certaines maladies récessives. Des membres du comité ont observé qu'une banque de données moléculaires centralisée permettrait d'avoir une vision globale de la problématique au Québec, ce qui rendrait possible l'établissement de politiques globales, notamment en termes de dépistage du statut de porteur. La collecte de données concernant des patients atteints de maladies rares permettrait aussi de

documenter la prévalence de certaines maladies au sein de la population québécoise et, potentiellement, d'envisager des tests de porteur selon les maladies.

Des membres du comité consultatif ont mentionné que, dans certains centres hospitaliers, dans un contexte extérieur à l'offre de tests, dans un souci de gestion des risques et des ressources, le conjoint d'un individu porteur ne sera pas soumis au test si les risques d'être porteur de la même maladie sont inférieurs à 1/100. Cela ne serait pas uniforme à travers tous les centres qui offrent le service de conseil génétique. L'ajout d'un variant génétique qui aurait une fréquence moindre que 1/100 à l'offre de tests de porteur pourrait être perçu comme inéquitable pour des couples selon le parcours clinique disponible pour eux. Le CCGM est en processus de révision de ses recommandations et abordera la question du dépistage du statut de porteur chez le conjoint.

Le choix du variant génétique PEX1 avec une fréquence de porteur jugée faible a été remis en question dans le cadre des travaux du comité consultatif et du processus de lecture externe, puisque les probabilités d'identifier un couple porteur seraient très limitées. Cela pourrait créer un précédent considérant la fréquence de porteur plus élevée pour d'autres maladies héréditaires récessives au sein de la population québécoise.

POINTS SAILLANTS

Le parcours clinique de l'offre de tests de porteur est bien défini et il inclut un soutien en conseil génétique pour les couples de porteurs identifiés. *Selon les membres du comité consultatif, les couples de porteurs de la MSZ auraient accès à un suivi au moment opportun.*

L'ajout du test de porteur de la MSZ à l'offre de tests de porteur comporte des enjeux organisationnels mineurs pour la plateforme de test et pour les besoins en conseil génétique.

L'offre de tests pourrait profiter d'une « publicité » accrue pour joindre les personnes admissibles en situation préconceptionnelle et celles qui n'habitent pas la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean.

Les professionnels de la santé de toute la province pourraient être davantage informés de l'offre de tests de manière à diriger leurs patients admissibles vers celle-ci et à les soutenir ensuite.

Enjeux éthiques qui ont été soulevés :

- la connaissance de l'histoire familiale est limitée; beaucoup de couples obtiennent un statut de porteur après la naissance d'un enfant atteint d'une maladie héréditaire récessive;
- il est de plus en plus difficile d'assigner une ethnicité à un individu;
- l'offre de tests à une population touchée par une forte prévalence de maladie génétique limite les risques d'avoir un enfant atteint;
- une offre publique de tests atténue les iniquités entre les différents services et entre les régions québécoises, mais elle soulève des enjeux d'équité envers d'autres régions soumises à une prévalence élevée de certaines maladies héréditaires récessives;
- des maladies héréditaires récessives ont une fréquence de porteur similaire à celle de la MSZ au niveau provincial, mais elles ne font pas partie d'une offre publique de tests de porteur.

6 DIMENSION ÉCONOMIQUE

La dimension économique de cet avis a été traitée conjointement avec celle de l'[avis](#) sur la pertinence d'ajouter un variant génétique de la mucopolidose de type II (MLII) à l'offre de tests de porteur chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord. Le choix d'une analyse conjointe repose sur le fait que les données économiques fournies au moment de la réception de la requête intégraient les deux conditions et que le code au répertoire inclut toutes les maladies comprises dans l'offre de tests. Lorsque possible, de l'information spécifique à la MSZ est abordée dans les sections qui suivent.

La revue de la littérature n'a pas permis de repérer d'étude qui aurait évalué les enjeux économiques ainsi que l'impact budgétaire du dépistage populationnel du statut de porteur d'un variant génétique de la MLII et de deux variants génétiques de la MSZ. La recension de la littérature réalisée dans le cadre de l'[état des connaissances](#) produit par l'INESSS avait permis d'identifier deux études économiques [INESSS, 2024b]²³. Bien que ces études aient été jugées non transférables au contexte de l'évaluation, notamment parce qu'elles ne traitent pas du dépistage du statut de porteur du variant génétique de la MLII ni de ceux de la MSZ, de l'information qu'elles recèlent a alimenté la réflexion quant à l'analyse d'impact budgétaire réalisée pour ce projet.

Une analyse d'impact budgétaire a été réalisée en prenant en considération les coûts associés à l'ajout du test de porteur d'un variant génétique de la MLII et de deux variants génétiques de la MSZ à l'offre actuelle de tests de porteur pour les individus originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord. Cette analyse évalue le différentiel des coûts entre trois scénarios, soit le scénario *statu quo* établi sur l'offre populationnelle actuelle de tests de porteur (scénario *statu quo*), et deux nouveaux scénarios selon lesquels, d'une part le test de porteur du statut de porteur d'un variant génétique de la MLII et des variants génétiques de la MSZ serait ajouté à l'offre actuelle (scénario avec l'ajout), et d'autre part seul le test de porteur des variants génétiques de la MSZ serait ajouté. L'analyse a été réalisée sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système de santé et de services sociaux québécois. Des analyses de sensibilité ont été faites afin de tenir compte de l'incertitude entourant les principaux paramètres et hypothèses de l'analyse.

²³ Une évaluation économique d'un programme de dépistage populationnel du statut de porteur pour quatre conditions génétiques (la fibrose kystique, le syndrome du X fragile, l'amyotrophie spinale, les hémoglobinopathies et les thalassémies) effectuée par le Health Technology Assessment en Ontario [Ontario Health, 2023] et une revue systématique d'évaluations économiques traitant du dépistage du statut de porteur en situation préconceptionnelle et prénatale [Wang *et al.*, 2022] ont été repérées et consultées.

L'analyse budgétaire s'arrime sur une recherche d'information économique basée sur le parcours clinique proposé ([Figure 2](#)) afin de repérer les ressources nécessaires (humaines, matérielles) à mobiliser pour produire, offrir et analyser les composants associés à l'offre de tests actuelle, et ceux de l'offre proposée. La collecte d'information a été menée de manière judicieuse à partir de quatre sources :

- i) les données fournies par les responsables de la plateforme du Saguenay–Lac-Saint-Jean (nombre de trousses d'autoprélèvement demandées et retournées, [tableau 7](#)).
- ii) la base des données de production des laboratoires des établissements du réseau (volumes indiqués au *Répertoire de biologie médicale*, [tableau 7](#));
- iii) l'annexe B du *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*, 2023-2024 et 2024-2025 (valeurs pondérées des analyses de biologie médicale, [tableau 7](#));
- iv) la consultation de professionnels engagés dans la gestion de l'offre de tests, dans l'analyse des résultats et dans la réalisation du suivi administratif et clinique à donner aux porteurs identifiés.

Les données et les hypothèses qui ont servi à élaborer les deux scénarios de l'analyse sont détaillées ci-dessous.

6.1 Intrants

Volumes

Les volumes projetés concernant les trousses demandées et les analyses produites par les laboratoires québécois dans le scénario *statu quo* et le scénario avec l'ajout sont résumés au [tableau 8](#).

Le volume de trousses demandées a été estimé, sur les trois années du scénario *statu quo*, à partir des données sur les trousses demandées compilées et retournées par les demandeurs. Un taux annuel de variation de ~ 1,8 % a été considéré en se basant sur la légère diminution observée dans les données compilées de 2018 à 2023 ([Tableau 7](#))²⁴. Les volumes de tests analysés selon le *Répertoire de biologie médicale* concernant l'offre actuelle de tests de porteur (Centralab, code 55311) ont été employés afin d'estimer le nombre d'analyses produites par les laboratoires des établissements du réseau durant les trois années projetées dans le scénario *statu quo*. Un taux de variation annuelle de 0,53 % a été considéré, sur la base de l'augmentation observée entre 2018 et 2023 ([Tableau 7](#)).

Selon les professionnels consultés, il est possible que des personnes qui ont déjà participé à l'offre populationnelle de tests de porteur pour les quatre maladies et qui souhaitent avoir des enfants envisagent de passer un test de porteur pour les deux maladies supplémentaires – un variant génétique de la MLII et deux variants génétiques

²⁴ L'année 2017-2018 étant celle du démarrage du programme, elle a été exclue des calculs.

de la MSZ. Aussi, un certain intérêt est à prévoir advenant la diffusion de l'information indiquant l'ajout des nouveaux tests de porteur, notamment par l'entremise du site Web du CIUSSS, des conseillers en génétique, des cliniciens concernés et de CORAMH. Il est ainsi anticipé que 85 % des trousse demandées en 2023 feront l'objet d'une nouvelle demande au cours des deux premières années suivant l'ajout des tests concernant la MLII et la MSZ à l'offre actuelle de tests de porteur (65 % l'an 1 et 20 % l'an 2). Pareillement, il est prévu que 85 % des analyses produites en 2023 feront l'objet d'une nouvelle demande au cours des deux premières années du scénario considérant l'ajout de la nouvelle offre de tests de porteur. Le nombre total de trousse demandées et d'analyses produites, pour les trois années du scénario avec l'ajout éventuel de la nouvelle offre de tests de porteur, a été ainsi calculé en additionnant les volumes engendrés par la participation de ces cas prévalents aux volumes de cas incidents estimés dans le scénario *statu quo*. Les volumes des scénarios du *statu quo* et celui du scénario avec l'ajout éventuel sont identiques pour la troisième année projetée, puisque, comme déjà mentionné, il est attendu que les demandes venant des personnes qui ont déjà été participé à l'offre de tests en 2023 seront réparties au cours des deux premières années suivant l'ajout du test de porteur de deux nouvelles maladies.

Tableau 8 Répartition du nombre de trousse demandées et d'analyses produites sur les trois années projetées de l'analyse d'impact budgétaire

	An 1	An 2	An 3	TOTAL
Scénario <i>statu quo</i>				
Nombre de trousse demandées	2 239	2 198	2 158	6 594
Nombre d'analyses produites	1 917	1 927	1 937	5 782
Scénario avec l'ajout				
Nombre de trousse demandées	3 721	2 654	2 158	8 232
Nombre d'analyses produites	3 157	2 309	1 937	7 103

6.2 Coûts

L'analyse d'impact budgétaire tient compte des coûts associés à la trousse d'autoprélèvement ainsi qu'à la production de l'analyse. Une trousse d'autoprélèvement se compose d'un carton explicatif, d'une enveloppe cartonnée, d'une enveloppe de retour et de deux bourdonnets auxquels il faut ajouter les frais postaux. Selon les données obtenues pour ces différents composants, chaque trousse coûterait 8,10 \$ ([Tableau 9](#)). Les coûts associés à la production des analyses par les laboratoires ont été estimés à partir de leur valeur pondérée, cette dernière reflétant les ressources (humaines, matérielles) nécessaires pour la réalisation de la procédure aux étapes préanalytique, analytique et postanalytique. Selon l'annexe B du *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*, la valeur pondérée associée à la

production de l'analyse du panel de tests de porteur des 4 maladies récessives est de 38 [MSSS, 2024]. La valeur pondérée soumise pour le nouveau panel de 6 maladies est de 49,19, soit une augmentation de 11,19 par rapport à l'offre actuelle de tests de porteur. Selon les responsables du laboratoire, le coût incrémental serait réparti uniformément à travers les trois nouveaux variants génétiques analysés.

Toujours selon les responsables du laboratoire, le personnel et les équipements en place suffiraient à répondre à une augmentation graduelle des activités générées par l'ajout des tests pour la MLII et la MSZ. Ainsi, les coûts de l'acquisition d'équipement supplémentaire et d'embauche de main-d'œuvre additionnelle n'ont pas été considérés.

Tableau 9 Coûts inclus dans l'analyse d'impact budgétaire

Composante	Année de référence	Coûts (% par rapport au coût total)
Trousse d'autoprélèvement		
Carton explicatif et enveloppe cartonnée	Mai 2023	2,25 \$ (27,8 %)
Enveloppe de retour	Février 2024	0,29 \$ (3,6 %)
Bourdonnets (2)	Mars 2024	3,62 \$ (44,7 %)
Frais de poste	Septembre 2023	1,94 \$ (23,9 %)
Coût total	-	8,10 \$ (100 %)
Production de l'analyse		
Offre de tests actuelle (4 maladies récessives - code 55311)	Mars 2024	38 * (100 %)
Offre intégrant le test de porteur du variant génétique de la MLII et de ceux de la MSZ	2021	49,19 * (100 %)

Sigles : MLII : mucopolidose de type II; MSZ : maladie du spectre de Zellweger.

* Ces valeurs correspondent à des valeurs pondérées. Il s'agit d'une valeur relative qui reflète les ressources (humaines et matérielles) nécessaires à la réalisation de la procédure aux étapes préanalytique, analytique et postanalytique.

6.3 Résultats

Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire sont rapportés au [tableau 10](#). Les coûts projetés pour les 3 prochaines années dans le scénario *statu quo* s'élèvent à 273 125 \$, dont 219 711 \$ (80 % des coûts) seraient attribuables à la production des analyses de tests de porteur, et 53 414 \$ (20 %) aux coûts des trousse d'autoprélèvement demandées. En considérant les hypothèses précitées, les coûts pourraient augmenter à 433 256 \$ sur 3 ans advenant l'ajout du test de porteur du variant génétique de la MLII et des variants génétiques de la MSZ à l'offre actuelle. Dans ces coûts, 364 144 \$ (84 % des coûts) seraient engendrés par la production des analyses de test, et 69 112 \$ (16 %)

par les troussees d'autoprélèvement demandées. L'impact budgétaire net sur 3 ans est évalué à 160 131 \$.

Tableau 10 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire de l'ajout à l'offre actuelle de tests populationnel du statut de porteur d'un variant génétique de la MLII et de deux variants génétiques de la MSZ

	An 1	An 2	An 3	TOTAL
Scénario <i>statu quo</i>				
Coûts des troussees demandées	18 132 \$	17 803 \$	17 479 \$	53 414 \$
Coûts de production des analyses produites	72 850 \$	73 236 \$	73 624 \$	219 711 \$
TOTAL	90 982 \$	91 039 \$	91 104 \$	273 125 \$
Scénario avec l'ajout				
Coûts des troussees demandées	30 137 \$	21 496 \$	17 479 \$	69 112 \$
Coûts de production des analyses produites	155 276 \$	113 563 \$	95 305 \$	364 144 \$
TOTAL	185 412 \$	135 060 \$	112 784 \$	433 256 \$
IMPACT BUDGÉTAIRE NET	94 430 \$	44 021 \$	21 680 \$	160 131 \$

Sigles : MLII : mucopolipidose de type II; MSZ : maladie du spectre de Zellweger.

Selon l'information partagée, la valeur pondérée incrémentale de l'analyse des trois variants (11,19) serait répartie uniformément par variant, soit une valeur pondérée par variant de 3,73. Cette valeur incrémentale pour chacun des 2 variants ajoutée à la valeur pondérée du scénario *statu quo* permet d'estimer les coûts de production des analyses produites des 2 variants de la MSZ pour les 3 années projetées, respectivement à 143 502 \$, 104 952 \$ et 88 078 \$. En posant les hypothèses que les coûts des troussees demandées et le volume des analyses sont identiques à ceux du scénario de l'ajout des 3 variants, l'impact budgétaire net de l'ajout des 2 variants de la MSZ sur 3 ans serait estimé à 132 519 \$.

Tableau 11 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire de l'ajout à l'offre actuelle de tests populationnel du statut de porteur de deux variants de la MSZ

	An 1	An 2	An 3	Total
Scénario <i>statu quo</i>				
TOTAL	90 982 \$	91 039 \$	91 104 \$	273 125 \$
Scénario avec ajout d'un variant de la MLII				
Coûts des troussees demandées	30 137 \$	21 496 \$	17 479 \$	69 112 \$
Coûts de production des analyses produites	143 502 \$	104 952 \$	88 078 \$	336 532 \$
Total	173 639 \$	126 448 \$	105 557 \$	405 644 \$
IMPACT BUDGÉTAIRE NET	82 657 \$	35 409 \$	14 453 \$	132 519 \$

Sigles : MLII : mucopolipidose de type II; MSZ : maladie du spectre de Zellweger.

6.4 Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité ont été réalisées afin de tenir compte de l'incertitude concernant le nombre de trousse demandées ainsi que du volume d'analyses produites. En considérant des variations à la hausse et à la baisse de 10 % des volumes projetés dans l'analyse principale, l'impact budgétaire net sur 3 ans varie entre 153 661 \$ et 166 601 \$.

Le taux de participation des personnes qui ont déjà participé à l'offre populationnelle de test de porteur pour les quatre maladies et qui envisageront de passer un test de porteur pour les deux maladies supplémentaires est également empreint d'incertitude. Le [tableau 12](#) présente l'impact budgétaire net sur trois ans, obtenu dans les analyses de scénarios faisant varier ce paramètre. Selon les résultats, les coûts pourraient varier sur cet horizon temporel entre 98 381 \$ et 570 145 \$.

Tableau 12 Résultats des analyses de scénarios faisant varier le taux de participation des personnes qui ont participé à l'offre actuelle de tests de porteur

Scénario	IMPACT BUDGÉTAIRE NET SUR 3 ANS
30 % des personnes ayant participé en 2023	98 381 \$
50 % des personnes ayant participé en 2023	120 836 \$
85 % des personnes ayant participé en 2023	160 131 \$ (scénario de base)
30 % des personnes ayant participé entre 2018 et 2023	243 092 \$
50 % des personnes ayant participé entre 2018 et 2023	362 020 \$
85 % des personnes ayant participé entre 2018 et 2023	570 145

6.5 Limites

L'analyse d'impact budgétaire réalisée comporte certaines limites. En effet, elle ne tient pas compte de l'augmentation potentielle des volumes engendrée par l'accroissement probable du nombre de tests de porteur effectués auprès des partenaires des cas positifs identifiés les données disponibles ne permettant pas de les quantifier. La valeur pondérée incrémentale de 11,19, associée à l'analyse des tests portant sur un variant génétique de la MLII et les deux variants génétiques de la MSZ n'a pas été mise à jour depuis 2021, alors que celle de l'offre populationnelle actuelle a été mise à jour par le MSSS en mars 2024. La mise à jour par le Ministère a été touchée davantage par les coûts en ressources humaines que par les coûts matériels. Comme l'ajout des variants génétiques toucherait davantage les coûts matériels, il est probable que la valeur pondérée estimée en 2021 serait restée relativement stable avec les années.

Plusieurs coûts ont par ailleurs été exclus de l'analyse réalisée, notamment les coûts du suivi administratif des trousse ainsi que les coûts du suivi clinique et administratif des cas porteurs, dispensés, entre autres, par les conseillers en génétique, les cliniciens

spécialisés et le personnel administratif, les données disponibles ne permettant pas de les estimer. Il est probable qu'une augmentation de ces coûts sera observée advenant l'ajout de la nouvelle offre de tests de porteur, mais un grand nombre de couples porteurs supplémentaires n'est pas attendu annuellement. Considérant l'objectif de l'offre de tests de porteur, soit de promouvoir l'autonomie reproductive, et le fait que l'offre de tests ne comptabilise pas les décisions reproductives des couples, les coûts des différentes options reproductives des couples porteurs ainsi que les coûts de la prise en charge d'un nouveau-né atteint d'une des conditions dépistées n'ont pas été intégrés à l'analyse.

Selon la consultation avec des usagers réalisée dans le cadre de l'[état des connaissances](#) de l'INESSS sur les tests de porteur, l'inclusion de ces coûts pourrait engendrer de potentiels enjeux de stigmatisation et d'atteinte à la liberté de choix des personnes soumises au test [INESSS, 2024b].

POINTS SAILLANTS

Il est estimé que le nombre de trousse demandées ainsi que le nombre de tests de porteur analysés par les laboratoires des établissements québécois devraient augmenter au cours des deux premières années suivant l'ajout de l'offre de tests de porteur de la mutation de la MLII et des mutations de la MSZ.

L'impact budgétaire net sur 3 ans de l'ajout de deux variants génétiques responsables de la MSZ à l'offre de dépistage du statut de porteur est estimé à 132 519 \$, alors que celui des 3 variants (2 pour MSZ, 1 pour MLII) est de 160 131 \$.

Le taux de participation des personnes qui avaient déjà participé à l'offre populationnelle de tests de porteur pour les quatre maladies et qui envisageraient de passer un test de porteur pour les deux maladies supplémentaires influe sur les résultats de l'analyse d'impact budgétaire. L'impact net sur 3 ans varie entre 98 381 \$ et 570 145 \$ dans les scénarios réalisés.

L'analyse d'impact budgétaire exclut certains coûts, notamment ceux liés au suivi administratif des trousse, au suivi clinique des cas de porteurs, aux différentes options reproductives des couples de porteurs et à la prise en charge des nouveau-nés atteints.

CONSTATS FINAUX

L'intégration de l'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles permet de formuler les constats suivants.

Les variants c.802_815del14 du gène *PEX6* et c.2097_2098insT du gène *PEX1* sont liés à une forme sévère de la maladie du spectre de Zellweger

- La MSZ est un désordre de la biogenèse des peroxysomes qui se transmet de manière autosomique récessive. Des variants génétiques dans plusieurs gènes encodant des peroxines (PEX) sont responsables de la maladie;
- Il existe trois formes de la maladie (sévère, intermédiaire, légère). Les présentations cliniques sont diverses (neurologique, hépatique, rénale, cardiologique, gastro-intestinale, retard de développement). Les patients atteints de la forme sévère décèdent majoritairement avant l'âge de deux ans;
- La prévalence à la naissance de la maladie du spectre de Zellweger est beaucoup plus élevée (1 :12 000) au Saguenay–Lac-Saint-Jean que celle estimée mondialement (1 :50 000);
- Le variant génétique *PEX6* c.802_815del14 est lié à un effet fondateur au Saguenay–Lac-Saint-Jean, et il aurait une fréquence de porteur de 1/53 dans cette région. Ce variant est lié à une forme sévère de la maladie;
- Le variant génétique *PEX1* c.2097_2098insT serait l'un des deux variants génétiques les plus fréquents du gène *PEX1*, et il est lié à une forme sévère de la maladie. Dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean, la fréquence de porteur serait de 1/200;
- Des hétérozygotes composés sont possibles dans chacun des gènes responsables, et le phénotype dépend des variants impliqués.

Il n'existe aucun traitement de la maladie du spectre de Zellweger

- Il n'existe aucun traitement curatif de la MSZ; les traitements visent à prendre en charge les manifestations cliniques en offrant des soins de confort.

Le test de porteur des variants génétiques est performant, mais il comporte le risque résiduel que l'individu soit porteur d'autres variants

- Le test de porteur de la MSZ, basé sur la technique de génotypage clinique TaqMan, montre une sensibilité et une spécificité de 100 %; Les variants génétiques c.802_815del14 du gène *PEX6* et c.2097_2098insT du gène *PEX1* représenteraient 76 % et 20 %, respectivement, des variants génétiques responsables de la MSZ dans la population de la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean;

- Compte tenu du grand nombre de variants, de la possibilité d'hétérozygote composé chez les patients et du dépistage d'un statut de porteur de variants sélectionnés, il existe un risque résiduel qu'un individu soit porteur d'un variant pathogène causant la MSZ malgré un résultat négatif au dépistage du statut de porteur.

L'offre de tests de porteur est bien connue et acceptée dans les régions ciblées, mais moins connue en dehors de ces régions

- L'offre de tests de porteur est bien connue et acceptée dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean, et l'ajout de nouvelles maladies aux tests est attendu par plusieurs groupes;
- L'offre de tests est moins connue des personnes admissibles hors de la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord.

L'ajout de variants génétiques liés à la maladie du spectre de Zellweger à l'offre de tests ne comporte pas d'enjeux organisationnels importants

- Le parcours clinique de l'offre de tests de porteur est bien défini et il inclut un soutien en conseil génétique pour les couples de porteurs identifiés;
- L'ajout du test de porteur de la MSZ à l'offre de tests de porteur aurait des impacts mineurs sur la plateforme de tests et sur les besoins en conseil génétique;
- Les professionnels de la santé pourraient être davantage informés de l'offre de tests de manière à diriger leurs patients admissibles vers celle-ci et à les soutenir ensuite;
- L'uniformisation de l'offre de services de génétique et de leurs procédures dans le contexte du dépistage du statut de porteur est souhaitable à travers les différentes régions au Québec.

L'impact économique de l'ajout des variants génétiques de la MSZ à l'offre de tests de porteur est mineur

- L'impact budgétaire net sur trois ans de l'ajout de 2 variants génétiques de la MSZ à l'offre de tests de porteur est estimé à 132 519 \$, alors que celui des 3 variants (2 pour MSZ, 1 pour mucopolipidose de type II) est de 160 131 \$;
- Une augmentation temporaire de la participation à l'offre de tests de porteur pourrait se produire au cours des premières années suivant l'ajout des variants génétiques de la MSZ;
- Certains coûts ont été exclus de l'analyse d'impact budgétaire, notamment les coûts liés aux différentes options reproductives des couples de porteurs ainsi que ceux de la prise en charge de nouveau-nés atteints de la MSZ.

Différents enjeux éthiques ont été soulevés

- La connaissance de l'histoire familiale est limitée, et il est de plus en plus difficile d'assigner une ethnicité ou une origine régionale à un individu;
- L'offre de tests à une population touchée par une forte prévalence de maladies génétiques réduit les risques d'avoir un enfant atteint. La diminution de l'incidence d'une maladie peut augmenter la discrimination envers des patients atteints;
- Une offre publique de tests peut atténuer les iniquités entre les différents services génétiques publics et privés des régions pour les individus porteurs de variants des maladies ciblées. À l'inverse, cela soulève des enjeux d'équité par rapport aux populations d'autres régions qui pourraient aussi connaître une prévalence élevée de certaines maladies héréditaires récessives;
- Certaines maladies héréditaires récessives auraient une fréquence de porteur similaire à celle de la MSZ au niveau provincial, mais elles ne font pas partie d'une offre publique de tests, ce qui soulève une iniquité provinciale concernant l'accès à des tests de porteur.

PROCESSUS DÉLIBÉRATIF ET RECOMMANDATION

L'ensemble des constats mentionné précédemment concernant la pertinence de l'ajout des deux variants génétiques c.2097_2098insT du gène *PEX1* et c.802_815del14 du gène *PEX6* responsables de la maladie du spectre de Zellweger à l'offre de tests de porteur pour quatre maladies héréditaires récessives chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord a fait l'objet de discussions et de délibérations avec les membres du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage (CDP-ADD) – voir sa constitution dans les pages liminaires.

Position du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage

Au terme des échanges, les membres ont reconnu la pertinence de l'ajout des deux variants évalués pour la MSZ à l'offre de tests de statut de porteur. Toutefois, la pertinence de l'ajout du variant c.2097_2098insT du gène *PEX1* a soulevé quelques préoccupations en raison de la fréquence de porteur estimée à 1/200, ce qui est plus faible que la fréquence des variants soumis à un effet fondateur inclus dans l'offre de tests. Les membres du comité ont toutefois souligné l'incertitude entourant la fréquence de porteur de ce variant génétique. Ils se sont dits rassurés par le fait que les responsables de l'offre demeurent vigilants concernant la fréquence des variants inclus dans l'offre – ils ont déjà retiré un variant qui ne se présentait finalement pas dans la population ciblée. Les membres ont souligné l'importance de cette vigie et qu'il serait nécessaire de retirer un variant si aucun couple porteur n'était identifié au fil des années. Les membres du CDP-ADD ont également noté que la sévérité de la MSZ causée par le variant c.2097_2098insT du gène *PEX1* justifierait son inclusion à l'offre de tests. Ils ont aussi mentionné être en faveur de l'ajout de ce variant, par souci de prudence. En effet, cinq porteurs du variant c.2097_2098insT du gène *PEX1* ont été identifiés parmi 1 000 individus, et des patients atteints de la maladie de Zellweger ont aussi été identifiés avec ce variant au fil des années.

Bien qu'ils jugent pertinent l'ajout de ce variant, les membres du comité ont mentionné que le fait d'offrir le test de porteur d'un variant génétique qui a une fréquence de porteur jugée plus faible que celle liée à l'effet fondateur pourrait créer un précédent pour d'autres maladies héréditaires récessives au Québec. Cela a aussi été souligné par une lectrice externe.

Les membres du CDP-ADD ont en effet souligné des préoccupations par rapport à l'équité d'accès à des tests de porteur, indiquant que d'autres populations sont aussi concernées par la prévalence élevée de certaines maladies héréditaires récessives et qu'elles pourraient bénéficier d'une offre de tests de porteur comparable à celle en place actuellement pour les régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord. La mobilité de la population québécoise serait également à considérer dans la décision d'offrir certains tests de porteur à la population québécoise : les mouvements de population entre les régions pourraient éventuellement mener à une réduction de l'effet

fondateur, et l'immigration peut contribuer à l'introduction de nouveaux variants génétiques à fréquence élevée de porteurs. Certains membres ont émis le souhait que cet enjeu d'équité puisse mener le Ministère à élargir l'accès à certains tests de porteur à l'échelle de la population québécoise, particulièrement dans un contexte où les tests génétiques sont de plus en plus disponibles et accessibles.

Les membres du comité ont par ailleurs mentionné que l'ajout de nouvelles maladies à l'offre de tests de porteur pour quatre maladies héréditaires récessives chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord pourrait être une occasion de bonifier l'information donnée aux participants, notamment celle sur les limites et conséquences des tests de porteur pour la personne, le couple et la famille élargie. La création de capsules vidéo explicatives visant à améliorer la transmission et la compréhension de l'information dans un contexte de prédépistage a été suggérée.

Recommandation

À la lumière de l'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles colligées, des constats formulés et du processus de délibération :

L'INESSS recommande l'ajout des variants génétiques c.2097_2098insT du gène *PEX1* et c.802_815del14 du gène *PEX6* de la maladie du spectre de Zellweger à l'offre de tests de porteur de maladies héréditaires récessives chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord.

Les considérations suivantes sont également formulées à l'issue des travaux :

- Une vigie portant sur des variants inclus à l'offre de tests de porteur pour des maladies héréditaires récessives chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord est essentielle afin de retirer, le cas échéant, les variants qui ne mèneraient pas à l'identification de couples de porteurs au sein de la population ciblée.
- La notion d'autonomie reproductive doit demeurer l'objectif principal de l'offre de tests de porteur. Les participants à l'offre et les porteurs identifiés doivent pouvoir recevoir l'information utile et au moment opportun pour prendre des décisions libres et éclairées sans pression externe.

- Dans un esprit plus global, des iniquités dans les offres de tests de porteur faites à la population québécoise générale ont été identifiées et des actions pourraient être entreprises pour y remédier :
 - l'uniformisation de l'offre de services de génétique et de leurs procédures dans le contexte du dépistage du statut de porteur, notamment pour les couples, est souhaitable dans les différentes régions au Québec;
 - la mise en place d'offres additionnelles de tests de porteur est à considérer pour des sous-populations qui présentent des fréquences de porteur élevées de certains variants génétiques;
 - une réflexion sur le dépistage du statut de porteur des maladies qui ont des fréquences élevées de porteurs au sein de la population québécoise générale doit être amorcée.
- Les professionnels de la santé devraient être mieux informés sur les différents tests de porteur disponibles afin de mieux approcher et diriger vers les tests les personnes à risque en âge de procréer ou en début de grossesse. Cela est important dans un contexte où des personnes ne résidant pas dans les régions ciblées sont admissibles à des tests de porteur.
- L'information fournie aux participants sur les limites, les conséquences et les implications des tests de porteur pourrait être bonifiée dans le contexte de la mise à jour de la trousse envoyée aux participants.
- Comme les origines, l'ethnicité et l'histoire familiale des personnes sont de plus en plus difficiles à établir, l'évolution de la population québécoise doit être prise en considération dans l'adaptation des offres de tests de porteur.
- Il serait pertinent que des données québécoises sur la prévalence, le phénotype et le génotype des personnes atteintes de la maladie du spectre de Zellweger soient disponibles, tant en provenance des tests de porteur des maladies héréditaires récessives chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord que pour le reste du Québec. Cela permettrait de confirmer la prévalence de la maladie et la fréquence des variants génétiques responsables de la maladie du spectre de Zellweger et serait en phase avec le plan d'action ministériel²⁵ sur les maladies rares dans lequel la constitution d'un registre est suggérée.

²⁵ *Plan d'action sur les maladies rares*, consultable à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-003573/?&date=DESC>.

RÉFÉRENCES

- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Committee Opinion No. 690: Carrier Screening in the Age of Genomic Medicine. *Obstet Gynecol* 2017;129(3):e35-e40.
- Archibald AD, Smith MJ, Burgess T, Scarff KL, Elliott J, Hunt CE, et al. Reproductive genetic carrier screening for cystic fibrosis, fragile X syndrome, and spinal muscular atrophy in Australia: outcomes of 12,000 tests. *Genet Med* 2018;20(5):513-23.
- Blackburn ME, Veillette S, Brooks S, Arbour N, Auclair J, Perron M. Que pensent et que savent les 18-44 ans du Saguenay–LacSaint-Jean au sujet de la génétique et des maladies héréditaires? Série Enquête populationnelle sur la génétique communautaire et l'offre de tests de porteur pour quatre maladies héréditaires récessives dans la région du Saguenay–LacSaint-Jean. Jonquière : ÉCOBES – Recherche et transfert; 2014. Disponible à : https://ecobes.cegepjonquiere.ca/media/tinymce/Publication-Sante/4MH_QueSaventLes18-44AnsDuSLSJ.pdf_.pdf.
- Bose M, Yergeau C, D'Souza Y, Cuthbertson DD, Lopez MJ, Smolen AK, Braverman NE. Characterization of Severity in Zellweger Spectrum Disorder by Clinical Findings: A Scoping Review, Meta-Analysis and Medical Chart Review. *Cells* 2022;11(12):10.
- CARTaGENE. CARTaGENE Variant Browser [site Web]. Québec, Canada :. Disponible à : <https://cartagene-bravo.cerc-genomic-medicine.ca/> (consulté le 28 février 2024).
- Cheillan D. Zellweger Syndrome Disorders: From Severe Neonatal Disease to Atypical Adult Presentation. *Adv Exp Med Biol* 2020;1299:71-80.
- CIUSSS du Saguenay-Lac-Saint-Jean. Rapport de validation - Dépistage du syndrome de Zellweger par génotypage TaqMan. Chicoutimi : Service de biologie moléculaire et de génétique médicale, Département clinique de médecine de laboratoire; 2020.
- ClinVar. [site Web]. Bethesda, MD : NIH National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/> (consulté le 8 février 2024).
- Comité d'éthique de santé publique (CESP). Avis sur l'offre de tests de porteur de quatre maladies héréditaires récessives chez les personnes originaires du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la HauteCôte-Nord Québec : Comité d'éthique de santé publique, Institut national de santé publique du Québec; 2016. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2152_offre_tests_maladies_recessives.pdf.

- Cruz RA, Varkey T, Flavia A, Samways APA, Garza A, Greenlee G, et al. Hearing abnormalities in multiple sclerosis: clinical semiology and pathophysiologic mechanisms. *J Neurol* 2022;269(5):2792-805.
- Deb R, Joshi N, Nagotu S. Peroxisomes of the Brain: Distribution, Functions, and Associated Diseases. *Neurotox Res* 2021;39(3):986-1006.
- Dive L et Newson AJ. Ethics of Reproductive Genetic Carrier Screening: From the Clinic to the Population. *Public Health Ethics* 2021;14(2):202-17.
- Ebberink MS, Csanyi B, Chong WK, Denis S, Sharp P, Mooijer PA, et al. Identification of an unusual variant peroxisome biogenesis disorder caused by mutations in the PEX16 gene. *J Med Genet* 2010;47(9):608-15.
- Ebberink MS, Mooijer PA, Gootjes J, Koster J, Wanders RJ, Waterham HR. Genetic classification and mutational spectrum of more than 600 patients with a Zellweger syndrome spectrum disorder. *Hum Mutat* 2011;32(1):59-69.
- Elumalai V et Pasrija D. Zellweger Syndrome. *StatPearls Publishing* 2021;01:01.
- Fedick A, J alas C, Treff NR. A deleterious mutation in the PEX2 gene causes Zellweger syndrome in individuals of Ashkenazi Jewish descent. *Clin Genet* 2014;85(4):343-6.
- Frigon MP, Lavoie M, Emond MJ, Bouchard L, Poitras ME, Tremblay K. Family planning decisional needs assessment for recessive hereditary disorders: Insights from carrier couples and professionals. *Patient Educ Couns* 2022;105(7):2537-45.
- gnomAD. Genome Aggregation Database (gnomAD) [site Web]. Disponible à : <https://gnomad.broadinstitute.org/> (consulté le 12 février 2024).
- Guo MH et Gregg AR. Estimating yields of prenatal carrier screening and implications for design of expanded carrier screening panels. *Genet Med* 2019;21(9):1940-7.
- Health Resources & Services Administration (HRSA). Recommended Uniform Screening Panel [site Web]. 2023. Disponible à : <https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/rusp> (consulté le 12 mars 2024).
- Heubi JE, Bove KE, Setchell KDR. Oral Cholic Acid Is Efficacious and Well Tolerated in Patients With Bile Acid Synthesis and Zellweger Spectrum Disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;65(3):321-6.
- Honsho M, Okumoto K, Tamura S, Fujiki Y. Peroxisome Biogenesis Disorders. *Adv Exp Med Biol* 2020;1299:45-54.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Énoncé de principes et fondements éthiques, cadre d'appréciation de la valeur des interventions en santé et en services sociaux. Juin 2021 éd. Qubec, Qc : Institut national d'excellence en santé et services sociaux; 2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuAdmin/INESSS-Enonce-de-principes-2021_VF.pdf.

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Glossaire en ETS [site Web]. Québec, Qc : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux; 2024a. Disponible à : <https://htaglossary.net/Accueil> (consulté le 14 février 2024).
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Tests de porteur : choix des maladies, considérations et enjeux éthiques, psychosociaux, socioculturels, organisationnels et économiques. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux 2024b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_Sta tut_porteur_EC.pdf
- Janssens S, Chokoshvili D, Vears DF, De Paepe A, Borry P. Pre- and post-testing counseling considerations for the provision of expanded carrier screening: exploration of European geneticists' views. *BMC Med Ethics* 2017;18(1):46.
- Kirk EP, Ong R, Boggs K, Hardy T, Righetti S, Kamien B, et al. Gene selection for the Australian Reproductive Genetic Carrier Screening Project ("Mackenzie's Mission"). *Eur J Hum Genet* 2021;29(1):79-87.
- Komatsuzaki S, Ogawa E, Shimozawa N, Sakamoto O, Haginoya K, Uematsu M, et al. First Japanese case of Zellweger syndrome with a mutation in PEX14. *Pediatr Int* 2015;57(6):1189-92.
- Levesque S, Morin C, Guay SP, Villeneuve J, Marquis P, Yik WY, et al. A founder mutation in the PEX6 gene is responsible for increased incidence of Zellweger syndrome in a French Canadian population. *BMC Med Genet* 2012;13:72.
- Lu P, Ma L, Sun J, Gong X, Cai C. A Chinese newborn with Zellweger syndrome and compound heterozygous mutations novel in the PEX1 gene: a case report and literature review. *Transl* 2021;10(2):446-53.
- Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS). Offre de tests de porteur pour quatre maladies héréditaires récessives chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord [site Web]. Québec, QC : Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS); 2023 (consulté le 8 juillet 2022).
- Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS). Circulaire 2024-006, Les valeurs unitaires 2024-2025 [site Web]. 2024. Disponible à : <https://g26.pub.msss.rtss.qc.ca/Formulaires/Circulaire/ConsCirculaire.aspx?enc=HQS5U20walQ=> (consulté le 4 avril 2024).
- Nasrallah F, Zidi W, Feki M, Kacem S, Tebib N, Kaabachi N. Biochemical and clinical profiles of 52 Tunisian patients affected by Zellweger syndrome. *Pediatr neonatol* 2017;58(6):484-9.

- Ontario Health. Carrier screening programs for cystic fibrosis, fragile x syndrome, hemoglobinopathies and thalassemia, and spinal muscular atrophy: a health technology assessment. Toronto (ON), Canada : Ontario Health; 2023. Disponible à : <https://www.hqontario.ca/evidence-to-improve-care/health-technology-assessment/reviewsand-recommendations/carrier-screening-programs-for-cystic-fibrosis-fragile-x-syndromehemoglobinopathies-and-thalassemia-and-spinal-muscular-atrophy>.
- OrphaNet. Zellweger syndrome [site Web]. 2012. Disponible à : <https://www.orpha.net/en/disease/detail/912?name=zellweger&mode=name> (consulté le 28 novembre 2023).
- Pouliot S et Rousseau J. Rapport d'évaluation du Projet-pilote d'offre de tests de porteur pour quatre maladies héréditaires récessives au Saguenay–Lac-Saint-Jean. Rapport de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) 2013.
- Tardif J, Pratte A, Laberge AM. Experience of carrier couples identified through a population-based carrier screening pilot program for four founder autosomal recessive diseases in Saguenay-Lac-Saint-Jean. *Prenat Diagn* 2018;38(1):67-74.
- Vasiljevic E, Ye Z, Pavelec DM, Darst BF, Engelman CD, Baker MW. Carrier frequency estimation of Zellweger spectrum disorder using ExAC database and bioinformatics tools. *Genet Med* 2019;21(9):1969-76.
- Videbaek C, Melgaard L, Lund AM, Gronborg SW. Newborn screening for adrenoleukodystrophy: International experiences and challenges. *Mol Genet Metab* 2023;140(4):107734.
- Wang T, Bahrampour M, Byrnes J, Scuffham P, Kirk E, Downes M. Economic evaluation of reproductive carrier screening for recessive genetic conditions: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2022;22(2):197-206.
- Waterham HR et Ebberink MS. Genetics and molecular basis of human peroxisome biogenesis disorders. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822(9):1430-41.
- Waterham HR, Ferdinandusse S, Wanders RJ. Human disorders of peroxisome metabolism and biogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2016;1863(5):922-33.
- Zalckvar E et Schuldiner M. Beyond rare disorders: A new era for peroxisomal pathophysiology. *Mol Cell* 2022;82(12):2228-35.

ANNEXE A

Stratégies de recherche de la littérature

Littérature scientifique

Le repérage de la littérature a été mené par une conseillère en information scientifique (bibliothécaire) en collaboration avec l'équipe projet.

Les bases de données bibliographiques MEDLINE, Embase, EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database), PsycInfo et CINAHL Complete, ont été interrogées en août 2022 en tenant compte des concepts suivants : syndrome de Zellweger, tests de porteur et éthique. Les résultats ont été limités aux documents publiés en anglais ou en français de 2010 à août 2022.

Une mise à jour de la recherche documentaire a aussi été effectuée en novembre 2023 afin de repérer, avant la parution de cet avis, des publications récentes susceptibles de modifier les résultats présentés.

La liste des références des publications retenues et celle des revues narratives pertinentes ont aussi été consultées pour repérer des études que la stratégie de recherche de la littérature aurait pu omettre.

Littérature grise

Une recherche complémentaire a été effectuée au moyen du moteur de recherche Google afin de répertorier les documents non publiés. Les sites Web des sociétés savantes, des agences d'évaluation des technologies de la santé, des organismes gouvernementaux et des associations professionnelles de pays dont le réseau de la santé et les pratiques cliniques ont des similitudes avec ceux du Québec (p. ex. États-Unis, Australie, Nouvelle-Zélande, France, Angleterre, Écosse) ont été consultés et sont présentés à l'[annexe B](#).

Critères et processus de sélection de la littérature

Dimension populationnelle - problématique de santé (question 1)

Pour décrire la problématique de santé, les aspects suivants ont été abordés : l'étiologie, l'épidémiologie, la force de l'évidence entre le gène, les variants génétiques et la maladie, ainsi que les caractéristiques cliniques de la MSZ (présentation clinique, âge d'apparition des symptômes et espérance de vie). Les publications prioritaires étaient les revues systématiques, les rapports ETMIS et les données publiées propres au Québec.

Dimension clinique – Modalités diagnostiques et thérapeutiques, performance, efficacité et innocuité (question 3 à 6)

La sélection des études relatives aux questions d'évaluation 4 à 6 a été effectuée par un professionnel scientifique et validée par un deuxième professionnel. Les raisons de

l'inclusion ou de l'exclusion ont été inscrites dans un fichier et elles sont présentées à l'[annexe C](#). Un diagramme de flux selon le modèle de PRISMA est présenté à l'[annexe C](#) pour illustrer le processus de sélection des études. Les critères de sélection des études sont présentés au [tableau A-1](#).

Tableau A-1 Critères de sélection des études pour les questions 4 à 6

Critères d'inclusion — Études scientifiques	
POPULATION	Toute personne en âge de procréer
INTERVENTION	Test de porteur non invasif pour des mutations du MSZ
COMPARATEUR	Démarches diagnostiques ou absence d'un programme de dépistage néonatal pour le MSZ considéré.
RÉSULTATS	Selon la littérature disponible : Performance du test : validité (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative), taux de référence, taux de détection. Efficacité du test : nombre de couples porteurs dépistés, nombre de naissances de bébés atteints Effets indésirables : santé psychologique et physique, identification de maladies non ciblées par le dépistage de porteur
CONTEXTE D'INTERVENTION	Contexte de planification familiale (préconceptionnel/prénatal)
TYPES DE PUBLICATION	Tous
TYPE DE PLAN (DEVIS) D'ÉTUDE	Tous
QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE	Tous *
PÉRIODE DE RECHERCHE	2010-2024
LANGUE	Français ou anglais

* Les limites méthodologiques et biais identifiés seront discutés, mais ne mèneront pas à l'exclusion des études en raison de la paucité des données.

Extraction des données issues de la littérature

L'extraction des données a été effectuée par un professionnel scientifique. La validation des données extraites a été faite par une deuxième professionnelle scientifique. Les désaccords ont été réglés par consensus avec les coordonnateurs scientifiques.

Évaluation de la qualité de l'information issue de la littérature

L'évaluation de la qualité des revues, des études et des rapports a été réalisée par un professionnel scientifique après examen des grilles d'évaluation et l'interprétation de leurs critères par le groupe de travail pour assurer une évaluation cohérente ([Tableau A-2](#)). Dans le cas des revues systématiques et des méta-analyses, l'évaluation de la qualité de chacune des études incluses dans l'analyse n'a pas été reprise, mais elle a été commentée au besoin.

Tableau A-2 Description des grilles pour l'évaluation de la qualité des publications

Type d'étude	Grille d'évaluation	Description de l'échelle
Revue et méta-analyses	AMSTAR-2 ²⁶	Comporte 16 questions; chaque question comporte un ou plusieurs critères et on y répond par oui, oui partiel ou non.

Analyse et synthèse des données issues de la littérature

La preuve scientifique extraite des études sélectionnées a été résumée sous la forme d'une synthèse narrative analytique. Les lignes directrices et les principales données scientifiques sont présentées sous la forme de tableaux.

Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs

La prévention, la déclaration et la gestion des conflits d'intérêts et de rôles dans le présent dossier font appel à différentes modalités, en accord avec les codes d'éthique applicables, pour assurer l'intégrité des travaux d'évaluation menés et des recommandations formulées, et ainsi préserver la confiance du public envers l'INESSS, ses membres et ses collaborateurs.

Les collaborateurs qui ont participé aux travaux relatifs à cet avis ont déclaré les intérêts personnels qui pouvaient les placer dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts, qu'ils soient commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres. Les formulaires de déclaration remplis par les collaborateurs au dossier ont fait l'objet d'une évaluation par le Bureau – méthodologie et éthique de l'INESSS. Les critères pris en considération sont notamment la nature du conflit, la personne concernée par le conflit, le statut temporel, les conséquences potentielles et la perception de l'évaluateur externe.

Gestion des conflits d'intérêts

Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les collaborateurs ont déclaré leurs conflits d'intérêts ou de rôles; ceux-ci sont précisés dans les pages liminaires du présent avis.

²⁶ Shea *et al.*, 2017.

ANNEXE B

Stratégie de repérage de l'information scientifique et liste des autres sources consultées

Tableau B-1 Bases de données bibliographiques

MEDLINE (Ovid)	
Date du repérage : 12 août 2022	
Limites : 2010- ; anglais, français	
Dernière mis à jour : 27 novembre 2023	
1	Zellweger Syndrome/ OR Peroxisomal Disorders/ OR (Zellweger* OR cerebrohepatorenal OR cerebro-hepatorenal OR (peroxisome biogenesis ADJ3 (disorder* OR severe OR dysfunct* OR impair* OR defect* OR deficien*)) OR PBD-ZSD).ti,ab,kf OR ZSD.ti
2	Genetic Carrier Screening/ OR ((carrier* OR genetic* OR heterozygot*) ADJ3 (analy* OR assess* OR counsel* OR detect* OR diagnos* OR identif* OR inform* OR screen* OR test*)).ti,ab,kf
3	(quebec* OR saguenay* OR french-canadian*).ti,ab,hw,kf
4	2 AND 3
5	*Genetic Carrier Screening/ OR ((carrier* OR genetic* OR heterozygot*) ADJ3 (analy* OR assess* OR counsel* OR detect* OR diagnos* OR identif* OR inform* OR screen* OR test*)).ti
6	Preconception Care/ OR Reproduction/ OR (antenatal* OR ante-natal* OR (before ADJ2 pregnan*) OR conception* OR preconcept* OR pre-concept* OR pre-pregnan* OR prepregnant* OR reproduct*).ti,ab,hw,kf
7	(accepta* OR access* OR attitude* OR autonomy OR concern* OR conflict* OR consideration* OR emotion* OR equity OR ethic* OR freedom OR inequit* OR judgement* OR legal* OR moral* OR motivation* OR perceiv* OR perception* OR perspective* OR philosoph* OR psycho* OR responsib* OR solidarity OR social* OR stigma* OR value*).ti,ab,hw,kf OR es.fs OR px.fs
8	5 AND 6 AND 7
9	1 OR 4 OR 8
10	(exp Animals/ NOT (exp Animals/ AND exp Humans/)) OR ((animal* OR boar OR boars OR calf OR calves OR canine* OR cat OR cats OR cattle* OR cow OR cows OR dog OR dogs OR drosophila* OR feline* OR goat* OR hamster* OR horse* OR lamb? OR macaque* OR mice OR mouse OR monkey? OR murine* OR pig OR pigs OR piglet* OR porcin* OR rabbit* OR rat OR rats OR rodent* OR sheep* OR swine* OR zebrafish* OR veterinar*) NOT (human* OR patient*)).ti
11	9 NOT 10

Embase (Ovid)	
Date du repérage : 12 août 2022	
Limites : 2010- : anglais, français	
Dernière mis à jour : 27 novembre 2023	
1	Zellweger Syndrome/ OR Peroxisomal Disorders/ OR (Zellweger* OR cerebrohepatorenal OR cerebro-hepatorenal OR (peroxisome biogenesis ADJ3 (disorder* OR severe OR dysfunct* OR impair* OR defect* OR deficien*)) OR PBD-ZSD).ti,ab,kf OR ZSD.ti
2	Heterozygote Detection/ OR ((carrier* OR genetic* OR heterozygot*) ADJ3 (analy* OR assess* OR counsel* OR detect* OR diagnos* OR identif* OR inform* OR screen* OR test*)).ti,ab,kf
3	(quebec* OR saguenay* OR french-canadian*).ti,ab,hw,kf
4	2 AND 3
5	*Heterozygote Detection/ OR ((carrier* OR genetic* OR heterozygot*) ADJ3 (analy* OR assess* OR counsel* OR detect* OR diagnos* OR identif* OR inform* OR screen* OR test*)).ti
6	Prepregnancy Care/ OR Reproduction/ OR (antenatal* OR ante-natal* OR (before ADJ2 pregnan*) OR conception* OR preconcept* OR pre-concept* OR pre-pregnan* OR prepregnant* OR reproduct*).ti,ab,hw,kf
7	(accepta* OR access* OR attitude* OR autonomy OR concern* OR conflict* OR consideration* OR emotion* OR equity OR ethic* OR freedom OR inequit* OR judgement* OR legal* OR moral* OR motivation* OR perceiv* OR perception* OR perspective* OR philosoph* OR psycho* OR responsib* OR solidarity OR social* OR stigma* OR value*).ti,ab,hw,kf
8	5 AND 6 AND 7
9	1 OR 4 OR 8

10	((exp Animal/ OR Nonhuman/) NOT exp Human/) OR ((animal* OR boar OR boars OR calf OR calves OR canine* OR cat OR cats OR cattle* OR cow OR cows OR dog OR dogs OR drosophila* OR feline* OR goat* OR hamster* OR horse* OR lamb? OR macaque* OR mice OR mouse OR monkey? OR murine* OR pig OR pigs OR piglet* OR porcin* OR rabbit* OR rat OR rats OR rodent* OR sheep* OR swine* OR zebrafish* OR veterinar*) NOT (human* OR patient*)).ti
11	9 NOT 10
12	limit 11 to embase
13	limit 11 to exclude medline journals
14	12 OR 13

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database
Date du repérage : 12 août 2022
Limites : 2010- ; anglais, français
Dernière mis à jour : 27 novembre 2023

1	(Zellweger* OR cerebrohepatorenal OR cerebro-hepato-renal OR (peroxisome biogenesis ADJ3 (disorder* OR severe OR dysfunct* OR impair* OR defect* OR deficien*))) OR PBD-ZSD).ti,ab,hw OR ZSD.ti
2	((carrier* OR genetic* OR heterozygot*) ADJ3 (analy* OR assess* OR counsel* OR detect* OR diagnos* OR identif* OR inform* OR screen* OR test*)).ti,ab,hw
3	(quebec* OR saguenay* OR french-canadian*).ti,ab,hw
4	2 AND 3
5	(antenatal* OR ante-natal* OR (before ADJ2 pregnan*) OR conception* OR preconcept* OR pre-concept* OR pre-pregnan* OR pre-pregnant* OR reproduct*).ti,ab
6	(accepta* OR access* OR attitude* OR autonomy OR concern* OR conflict* OR consideration* OR emotion* OR equity OR ethic* OR freedom OR inequit* OR judgement* OR legal* OR moral* OR motivation* OR perceiv* OR perception* OR perspective* OR philosoph* OR psycho* OR responsib* OR solidarity OR social* OR stigma* OR value*).ti,ab
7	2 AND 5 AND 6
8	1 OR 4 OR 7

PsyclInfo (Ovid)
Date du repérage : 12 août 2022
Limites : 2010- ; anglais, français
Dernière mis à jour : 27 novembre 2023

1	(Zellweger* OR cerebrohepatorenal OR cerebro-hepato-renal OR (peroxisome biogenesis ADJ3 (disorder* OR severe OR dysfunct* OR impair* OR defect* OR deficien*))) OR PBD-ZSD).ti,ab,hw OR ZSD.ti
2	Genetic Testing/ OR ((carrier* OR genetic* OR heterozygot*) ADJ3 (analy* OR assess* OR counsel* OR detect* OR diagnos* OR identif* OR inform* OR screen* OR test*)).ti,ab,hw
3	(quebec* OR saguenay* OR french-canadian*).ti,ab,hw
4	2 AND 3
5	*Genetic Testing/ OR ((carrier* OR genetic* OR heterozygot*) ADJ3 (analy* OR assess* OR counsel* OR detect* OR diagnos* OR identif* OR inform* OR screen* OR test*)).ti
6	Reproductive Health/ OR (antenatal* OR ante-natal* OR (before ADJ2 pregnan*) OR conception* OR preconcept* OR pre-concept* OR pre-pregnan* OR pre-pregnant* OR reproduct*).ti,ab,hw
7	(accepta* OR access* OR attitude* OR autonomy OR concern* OR conflict* OR consideration* OR emotion* OR equity OR ethic* OR freedom OR inequit* OR judgement* OR legal* OR moral* OR motivation* OR perceiv* OR perception* OR perspective* OR philosoph* OR psycho* OR responsib* OR solidarity OR social* OR stigma* OR value*).ti,ab,hw
8	5 AND 6 AND 7
9	1 OR 4 OR 8
10	Animal Models/ OR ((animal* OR boar OR boars OR calf OR calves OR canine* OR cat OR cats OR cattle* OR cow OR cows OR dog OR dogs OR drosophila* OR feline* OR goat* OR hamster* OR horse* OR lamb? OR macaque* OR mice OR mouse OR monkey? OR murine* OR pig OR pigs OR piglet* OR porcin* OR rabbit* OR rat OR rats OR rodent* OR sheep* OR swine* OR zebrafish* OR veterinar*) NOT (human* OR patient*)).ti
11	9 NOT 10

CINAHL (EBSCO) Date du repérage : 15 août 2022 Limites : 2010- ; anglais, français Dernière mis à jour : 27 novembre 2023	
S1	TI (Zellweger* OR cerebrohepatorenal OR cerebro-hepato-renal OR ("peroxisome biogenesis" N3 (disorder* OR severe OR dysfunct* OR impair* OR defect* OR deficien*)) OR PBD-ZSD OR ZSD)
S2	AB (Zellweger* OR cerebrohepatorenal OR cerebro-hepato-renal OR ("peroxisome biogenesis" N3 (disorder* OR severe OR dysfunct* OR impair* OR defect* OR deficien*)) OR PBD-ZSD)
S3	MJ (Zellweger* OR cerebrohepatorenal OR cerebro-hepato-renal OR ("peroxisome biogenesis" N3 (disorder* OR severe OR dysfunct* OR impair* OR defect* OR deficien*)) OR PBD-ZSD)
S4	SU (Zellweger* OR cerebrohepatorenal OR cerebro-hepato-renal OR ("peroxisome biogenesis" N3 (disorder* OR severe OR dysfunct* OR impair* OR defect* OR deficien*)) OR PBD-ZSD)
S5	S1 OR S2 OR S3 OR S4
S6	TI ((carrier* OR genetic* OR heterozygot*) N3 (analy* OR assess* OR counsel* OR detect* OR diagnos* OR identif* OR inform* OR screen* OR test*))
S7	AB ((carrier* OR genetic* OR heterozygot*) N3 (analy* OR assess* OR counsel* OR detect* OR diagnos* OR identif* OR inform* OR screen* OR test*))
S8	MJ ((carrier* OR genetic* OR heterozygot*) N3 (analy* OR assess* OR counsel* OR detect* OR diagnos* OR identif* OR inform* OR screen* OR test*))
S9	SU ((carrier* OR genetic* OR heterozygot*) N3 (analy* OR assess* OR counsel* OR detect* OR diagnos* OR identif* OR inform* OR screen* OR test*))
S10	S6 OR S7 OR S8 OR S9
S11	TI (quebec* OR saguenay* OR french-canadian*)
S12	AB (quebec* OR saguenay* OR french-canadian*)
S13	MJ (quebec* OR saguenay* OR french-canadian*)
S14	SU (quebec* OR saguenay* OR french-canadian*)
S15	S11 OR S12 OR S13 OR S14
S16	TI (antenatal* OR ante-natal* OR (before ADJ2 pregnan*) OR conception* OR preconcept* OR pre-concept* OR pre-pregnan* OR prepregnant* OR reproduct*)
S17	AB (antenatal* OR ante-natal* OR (before ADJ2 pregnan*) OR conception* OR preconcept* OR pre-concept* OR pre-pregnan* OR prepregnant* OR reproduct*)
S18	MJ (antenatal* OR ante-natal* OR (before ADJ2 pregnan*) OR conception* OR preconcept* OR pre-concept* OR pre-pregnan* OR prepregnant* OR reproduct*)
S19	SU (antenatal* OR ante-natal* OR (before ADJ2 pregnan*) OR conception* OR preconcept* OR pre-concept* OR pre-pregnan* OR prepregnant* OR reproduct*)
S20	S16 OR S17 OR S18 OR S19
S21	TI (accepta* OR access* OR attitude* OR autonomy OR concern* OR conflict* OR consideration* OR emotion* OR equity OR ethic* OR freedom OR inequit* OR judgement* OR legal* OR moral* OR motivation* OR perceiv* OR perception* OR perspective* OR philosoph* OR psycho* OR responsib* OR solidarity OR social* OR stigma* OR value*)
S22	AB (accepta* OR access* OR attitude* OR autonomy OR concern* OR conflict* OR consideration* OR emotion* OR equity OR ethic* OR freedom OR inequit* OR judgement* OR legal* OR moral* OR motivation* OR perceiv* OR perception* OR perspective* OR philosoph* OR psycho* OR responsib* OR solidarity OR social* OR stigma* OR value*)
S23	MJ (accepta* OR access* OR attitude* OR autonomy OR concern* OR conflict* OR consideration* OR emotion* OR equity OR ethic* OR freedom OR inequit* OR judgement* OR legal* OR moral* OR motivation* OR perceiv* OR perception* OR perspective* OR philosoph* OR psycho* OR responsib* OR solidarity OR social* OR stigma* OR value*)
S24	SU (accepta* OR access* OR attitude* OR autonomy OR concern* OR conflict* OR consideration* OR emotion* OR equity OR ethic* OR freedom OR inequit* OR judgement* OR legal* OR moral* OR motivation* OR perceiv* OR perception* OR perspective* OR philosoph* OR psycho* OR responsib* OR solidarity OR social* OR stigma* OR value*)
S25	S21 OR S22 OR S23 OR S24
S26	S6 AND S20 AND S25
S27	S5 OR S15 OR S26
S28	TI (animal* OR boar OR boars OR calf OR calves OR canine* OR cat OR cats OR cattle* OR cow OR cows OR dog OR dogs OR drosophila* OR feline* OR goat* OR hamster* OR horse* OR lamb* OR macaque* OR mice OR mouse OR monkey* OR murine* OR pig OR pigs OR piglet* OR porcin* OR rabbit* OR rat OR rats OR rodent* OR sheep* OR swine* OR zebrafish* OR veterinar*)
S29	S27 NOT S28

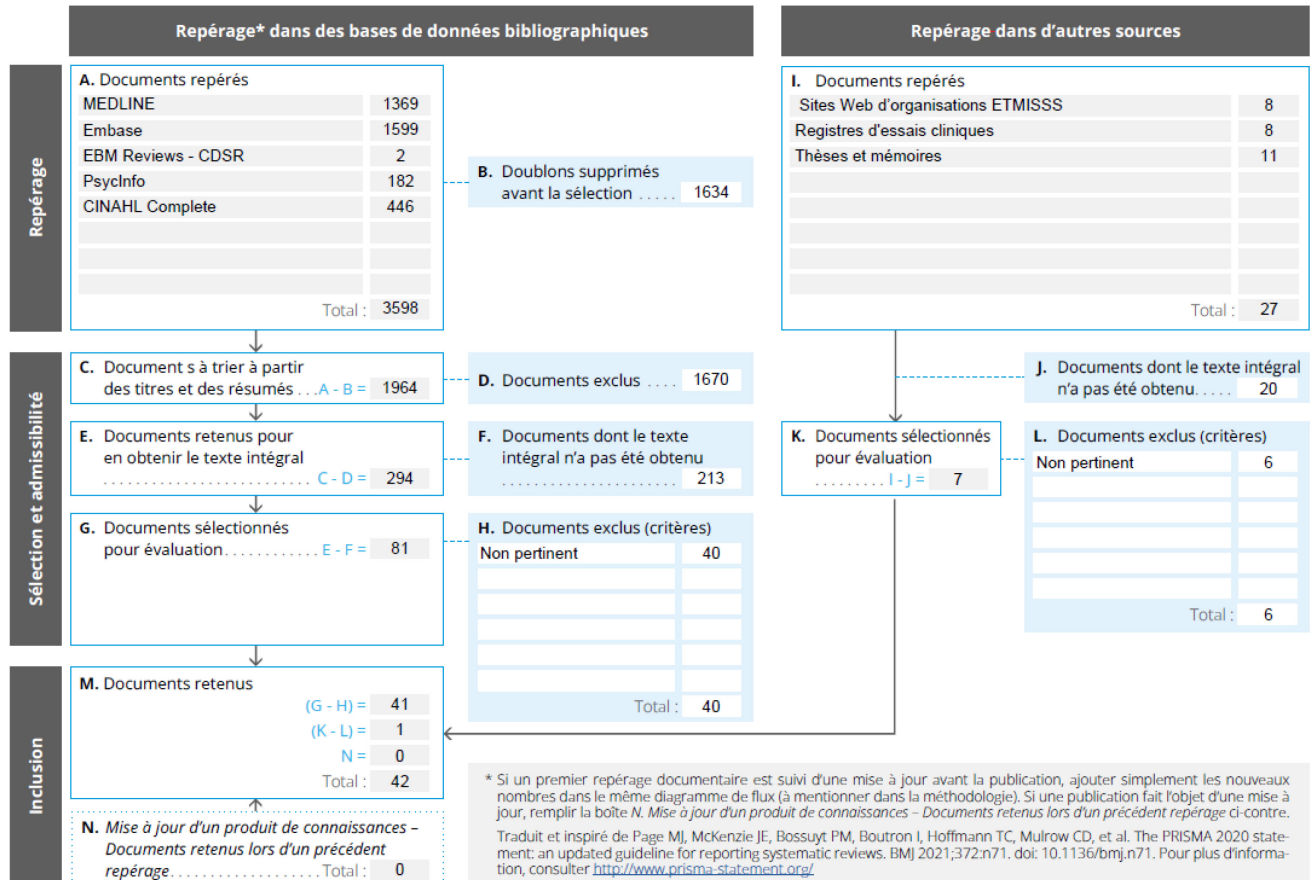
Tableau B-2 Autres sources consultées

Sites Web d'organisations ETMISSS
Date de consultation : 18 août 2022
Agence des médicaments et des technologies de la santé au Canada (ACMTS/CADTH)
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, États-Unis)
BCGuidelines.ca (Colombie-Britannique)
bpac^{nz} Guidelines (Nouvelle-Zélande)
Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE, Belgique)
Guidelines International Network (GIN)
Haute Autorité de Santé (HAS, France)
Health Quality Ontario (HQO)
Infobanque des GPC : Guides de pratique clinique (Canada)
Institute of Health Economics (IHE, Alberta)
International Network for Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)
Organisation mondiale de la santé (OMS/WHO)
National Institute for Health and Care Excellence (NICE, Royaume-Uni)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, Écosse)
Registres d'essais cliniques
Date de consultation : 18 août 2022
ClinicalTrials.gov
International Clinical Trials Registry Platform (WHO)
Thèses et mémoires
Date de consultation : 18 août 2022
Thèses et mémoires d'universités québécoises/canadiennes (Érudit)
Thèses Canada
DART-Europe E-theses Portal
Open Access Theses and Dissertations

ANNEXE C

Sélection des études

Tableau C-1 Diagramme de flux pour la sélection des études



**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

