

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Panel des maladies mitochondriales par séquençage de nouvelle génération

Rapport d'évaluation sur le rapatriement d'une
analyse réalisée hors Québec

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

Direction de l'évaluation des médicaments et
des technologies à des fins de remboursement

Panel des maladies mitochondriales par séquençage de nouvelle génération

Rapport d'évaluation sur le rapatriement d'une
analyse réalisée hors Québec

Rédaction

Catherine Gravel
Julie Nieminen
Léon Nshimyumukiza

Coordination scientifique

Éric Potvin
Thomas Mortier

Direction

Mélanie Caron
Sylvie Bouchard

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

Membres de l'équipe de projet

Auteures et auteur principaux

Catherine Gravel, M. Sc., D.E.S.S.

Julie Nieminen, Ph. D.

Léon Nshimyumukiza, M. Sc., Ph. D.

Coordonnateurs scientifiques

Éric Potvin, Ph. D.

Thomas Mortier, Pharm. D., M. Sc.

Directrices

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M.B.A

(jusqu'au 31 janvier 2024)

Mélanie Caron, Pharm. D, ICD D.

Repérage de l'information scientifique

Renaud Lussier, Ph. D., M.S.I.

Bin Chen, techn. docum.

Soutien administratif

Christine Lemire

Équipe de l'édition

Jean Talbot

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de

Carole Saint-Père, révision linguistique

Traductions Alain Gélinas inc., traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2024

ISBN 978-2-550-98307-1 (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). Panel des maladies mitochondriales par séquençage de nouvelle génération. État des connaissances rédigé par Catherine Gravel, Julie Nieminen et Léon Nshimyumukiza. Québec, Qc : INESSS; 2024. 30 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} Daniela Cristina Buhas, généticienne, Centre universitaire de santé McGill (CUSM), Hôpital de Montréal pour enfants

D^{re} Cécile Cieuta-Walti, neurologue, CHU Sherbrooke

M^{me} Khadijé Jizi, conseillère en génétique certifiée, CHU Sainte-Justine

M^{me} Marlène Lemire-Girard, conseillère en génétique certifiée, CHU Sainte-Justine

Déclaration d'intérêts

Les conflits d'intérêts déclarés ont été jugés « nuls » pour tous les experts.

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 des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	VI
SIGLES ET ACRONYMES	X
INTRODUCTION.....	1
1 MÉTHODOLOGIE	2
2 CONTEXTE CLINIQUE	3
2.1 Brève description de la maladie	3
2.1.1 Signes, symptômes et présentation clinique	3
2.1.2 Diagnostic moléculaire et mode de transmission	3
2.1.3 Prise en charge médicale	4
3 ANALYSE ÉVALUÉE.....	5
3.1 Nom et objectif de l'analyse	5
3.2 Demandeur et laboratoires désignés.....	5
3.3 Méthode analytique proposée	5
3.3.1 Type d'échantillon	6
3.4 Population ciblée	6
3.4.1 Indications et critères cliniques.....	6
3.4.2 Exclusions.....	6
3.5 Algorithme clinique proposé.....	7
3.5.1 Prise en charge des cas avec un résultat négatif	10
3.5.2 Évaluation familiale	10
3.5.3 Logistique et trajectoire des demandes d'analyse.....	10
4 VALIDITÉ CLINIQUE.....	11
4.1 Preuves fournies par le demandeur	11
4.1.1 Validité clinique des gènes sélectionnés.....	11
4.1.2 Rendement diagnostique.....	11
4.2 Position internationale sur l'utilisation du SNG dans la prise en charge des maladies visées.....	12
4.2.1 Autorités de santé	12
4.2.2 Lignes directrices et guides de pratique clinique	13
4.2.3 Documents de synthèse et d'enseignement.....	14
4.2.4 Registres de tests nationaux	14
5 UTILITÉ CLINIQUE	15
5.1 Perspective du demandeur	15
5.2 Utilité clinique selon certaines études de synthèse.....	15
6 PERSPECTIVES DES EXPERTS CONSULTÉS ET CONSIDÉRATIONS D'IMPLANTATION	16
6.1 Volet populationnel et clinique	16

6.1.1	Indications et critères cliniques et paracliniques.....	16
6.1.2	Algorithme clinique proposé	16
6.1.3	Importance de la recherche.....	17
6.2	Volet organisationnel	17
6.2.1	Qualité du service offert au Québec.....	17
6.2.2	Planification des besoins, disponibilité des ressources et répercussions sur les interventions subséquentes.....	18
6.2.3	Gestion des demandes d'analyse et de l'accès aux données de séquençage de l'exome	19
6.3	Dimensions éthiques, sociales et juridiques	19
6.3.1	Accès aux données de séquençage de l'exome et divulgation des découvertes fortuites.....	19
7	ANALYSES ÉCONOMIQUES.....	20
7.1	Revue de la documentation scientifique	20
7.1.1	Description de l'étude retenue	20
7.1.2	Résultats de l'étude retenue	20
7.1.3	Limites et faiblesses.....	21
7.2	Coûts des approches de SNG ciblées et pangénomiques pour le diagnostic des maladies mitochondriales au Québec	21
7.3	Impact budgétaire.....	23
7.4	Enjeux économiques	26
	CONCLUSION	27
	RÉFÉRENCES.....	28

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Principaux critères cliniques de l'analyse de l'ADNmt et du panel de gènes nucléaires associés aux maladies mitochondriales	6
Tableau 2	Bilan préalable à l'analyse de l'ADNmt et du panel des maladies mitochondriales en fonction de la présentation clinique.....	8
Tableau 3	Coûts par échantillon des approches pangénomiques (WES et WGS) au CQGC (technique seulement) pour le diagnostic des maladies mitochondriales	22
Tableau 4	Impact budgétaire du WES avec capture de l'ADNmt comparativement au <i>statu quo</i> (WES ± ADNmt) pour le diagnostic moléculaire des maladies mitochondriales au Québec	25
Tableau 5	Impact budgétaire du WGS comparativement au statu quo (WES ± ADNmt) pour le diagnostic moléculaire des maladies mitochondriales au Québec	26

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Algorithme clinique proposé pour le diagnostic moléculaire des maladies mitochondriales.....	9
----------	--	---

RÉSUMÉ

Mise en contexte et mandat

Les demandes d'autorisation visant des services de biologie médicale non disponibles au Québec concernent majoritairement le séquençage à très haut débit de plusieurs gènes en simultané selon une approche dite de nouvelle génération. Or, les laboratoires de la province possèdent la technologie et l'expertise pour effectuer ces analyses. Dans l'optique de réaliser des économies d'échelle et de favoriser une utilisation plus judicieuse de cette technologie, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a entrepris, en collaboration avec Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM), de rapatrier rapidement plusieurs analyses effectuées par séquençage de nouvelle génération (SNG).

À la demande du MSSS, l'INESSS réalise une appréciation rapide de la pertinence, des enjeux et, lorsque cela est opportun, des modalités optimales d'implantation associées au rapatriement de ces analyses, et ce, dans la perspective globale du système de santé québécois. Le présent rapport traite spécifiquement de l'analyse du panel de gènes nucléaires analysés par SNG destinés au diagnostic moléculaire des maladies mitochondriales.

Méthodologie

La démarche comprend une revue rapide de la documentation scientifique et grise pour les volets clinique et économique, une analyse d'impact budgétaire ainsi que des consultations auprès d'experts québécois. Seuls les documents présentant des données de synthèse ou des recommandations associées à l'utilisation d'un test par SNG pour établir le diagnostic des maladies mitochondriales ont été retenus. L'INESSS a mis sur pied un comité consultatif où les membres ont été invités à s'exprimer sur les différents enjeux associés au rapatriement des analyses proposées. Les constats finaux sont issus de la triangulation des données scientifiques, des positions des principales sociétés savantes consultées ainsi que des données contextuelles et des savoirs expérientiels recueillis.

Brève description des maladies visées

Les maladies mitochondriales sont le résultat d'un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale. Il s'agit d'un groupe de conditions génétiques des plus diversifiées sur le plan génétique et phénotypique et qui présentent un vaste chevauchement avec d'autres entités pathologiques. Les maladies mitochondriales primaires affectent la phosphorylation et ont une incidence estimée entre 1,6 sur 5 000 à 1 sur 8 500 naissances vivantes.

Les mutations à l'origine des maladies mitochondriales peuvent se situer dans l'ADN mitochondriale (ADNmt) ou l'ADN nucléaire au niveau de gènes impliqués dans l'homéostasie mitochondriale. À ce jour, plus de 350 gènes codés par les génomes nucléaire et mitochondrial impliqués dans les troubles mitochondriaux ont été identifiés.

Analyses proposées

Il s'agit d'une analyse effectuée en deux volets, soit l'analyse d'un panel de gènes nucléaires associés aux maladies mitochondriales effectuée à partir de données de séquençage de l'exome (ou WES, de l'anglais *Whole Exome Sequencing*) et du séquençage en profondeur de l'ADNmt à partir d'une PCR sur longs fragments. Il est à noter que la trousse de capture du WES actuellement utilisée pour les analyses des gènes nucléaires pourrait être bonifiée afin de capturer simultanément l'ADNmt, réduisant potentiellement le temps d'analyse et les coûts.

Ces analyses sont offertes à la suite d'une consultation en génétique médicale, en neurologie ou en ophtalmologie. Un bilan médical en fonction de la présentation clinique est préalable aux analyses et doit prendre en compte d'autres analyses pertinentes offertes dans le réseau pour certaines conditions particulières.

La possibilité d'ouvrir l'analyse aux 1 136 gènes du Human MitoCarta3.0 pour les patients ayant obtenu un résultat négatif, malgré une forte suspicion de maladie mitochondriale, pourrait être envisagée.

Validité et utilité clinique

La liste des gènes nucléaires inclus dans le panel des maladies mitochondriales a été déterminée par un groupe d'experts québécois à partir de PanelApp (Genomics England, Royaume-Uni), ClinGen (National Institutes of Health, États-Unis) et d'une étude de synthèse.

Selon la littérature, le rendement diagnostique de panels d'environ 300 gènes d'origine mitochondriale et nucléaire est d'environ 30 %. Le séquençage de l'exome quant à lui permet d'atteindre des rendements diagnostique de 35 % à 70 % selon les études.

Le diagnostic moléculaire permettrait de mettre fin à l'errance diagnostique et d'orienter le conseil génétique. Il permet également de préciser le pronostic et le risque d'implication de différents systèmes organiques et, par le fait même, d'orienter la prise en charge des personnes atteintes. Un diagnostic prénatal peut être offert aux familles qui ont une confirmation d'un variant causal d'une maladie mitochondriale. Par ailleurs, il existe des options de reproduction assistée pour les patients qui présentent des variants pathogènes héréditaires de l'ADNmt.

Positionnement international

La recherche documentaire a permis de repérer six publications de sociétés savantes et documents de synthèse relatifs à l'utilisation de SNG dans le diagnostic moléculaire des maladies mitochondriales.

En 2014, l'INESSS a publié un avis d'évaluation recommandant l'introduction du séquençage de l'ADNmt pour le diagnostic des maladies mitochondriales.

Selon le Mitochondrial Medicine Society (MMS), les techniques de SNG massif en parallèle sont recommandées pour l'analyse de l'ADNmt. En cas de résultat négatif de l'analyse de l'ADNmt sanguin, l'ADNmt d'autres tissus devraient être analysés pour éviter

la possibilité de manquer des mutations spécifiques à un tissu ou de faibles niveaux d'hétéroplasmie dans le sang. Des méthodes de SNG procurant une couverture complète des gènes nucléaires associés aux maladies mitochondriales doivent également être réalisées. Le séquençage de l'exome entier (WES) devrait être considéré en cas de résultats négatifs par panel ciblé.

Au Royaume-Uni, selon les lignes directrices de l'Association for Clinical Genomic Science (ACGS) ainsi que le cadre de référence consensuel des laboratoires hautement spécialisés du National Health Service (NHS), dont le NHS Rare Mitochondrial Disorders Service et le NHS Genomic Medicine Service, l'utilisation en première intention d'analyses génétiques ciblées à partir d'échantillons sanguins peut être considérée pour les cas non urgents, les phénotypes hautement évocateurs d'une maladie mitochondriale spécifique ou lorsque les ressources sont limitées. En cas de résultat négatif, l'analyse d'autres types d'échantillons ou la biopsie musculaire pour des analyses biochimiques ou histopathologiques complémentaires peuvent être suggérées. Alternativement, les approches pangénomiques peuvent être utilisées en première ligne pour toutes les indications mitochondriales pour une analyse sensible et efficace des causes génétiques. Par ailleurs, le *National Genomic Test Directory* du NHS propose des analyses génétiques par panel ciblé et par WES, selon les cas, pour le diagnostic des maladies mitochondriales.

En France le WGS semble être l'approche proposée par le Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG 2025).

Selon une revue récente sur les maladies mitochondriales publiée dans le *Handbook of Clinical Neurology*, les normes de pratique priorisant la biopsie des muscles squelettiques, qui occupait une place centrale dans les algorithmes de diagnostic mitochondrial, sont graduellement remplacés par le séquençage pangénomique d'échantillons sanguins. La biopsie des muscles squelettiques reste utile lorsque les résultats sanguins du WES ou du WGS sont négatifs malgré une forte suspicion de maladie mitochondriale.

Perspectives des experts consultés et considérations d'implantation

Dimensions populationnelle et clinique

Les experts prônent la flexibilité dans l'application des critères car certains patients peuvent présenter des bilans biochimiques normaux ou encore une atteinte mono organique. Ils suggèrent d'ajouter l'historique familial comme indication au test ainsi que l'urine comme type d'échantillon accepté pour le séquençage de l'ADNmt. Comme le jugement clinique revêt une grande importance avec ce type de maladies, la prescription des analyses devrait être limitée aux expertises identifiées, soit la génétique médicale, la neurologie ou l'ophtalmologie.

Considérant la grande hétérogénéité phénotypique et le chevauchement avec d'autres conditions génétiques, les experts consultés soulignent l'importance de pouvoir effectuer plusieurs panels virtuels de façon concomitante ou avoir un accès plus rapide aux données de l'exome. Certains reconnaissent l'importance des analyses exploratoires en

cas de résultat négatif et de valoriser la recherche de nouveaux gènes. Les envois hors Québec permettent présentement d'avoir accès aux données pour les gènes émergents et il serait important de conserver cet atout. Certains experts soulignent également l'importance d'avoir accès à la réanalyse des données de séquence lorsque de nouvelles données sont disponibles.

Dimension organisationnelle

Selon les experts consultés, la qualité du service à la clientèle devra être comparable à celle du service qui est actuellement offert par les laboratoires externes, entre autres relativement à la traçabilité des échantillons, aux temps réponses, à la convivialité des rapports et à leur mise à jour.

L'importance de planifier adéquatement les besoins en ressources en conseil génétique, en médecine génétique et en maladies métaboliques également été souligné, le système n'ayant pas la capacité de fournir à la demande avec la volumétrie actuelle.

Le risque d'augmentation de la volumétrie est toutefois jugé faible si la prescription est limitée aux neurologues, médecins généticiens et ophtalmologistes avec approbation centralisée. Cependant, des précisions sur ce processus d'approbation et sur les professionnels habilités à le faire seraient nécessaires. Il existe peu d'experts dans le domaine au Québec et ceux-ci pourraient être rapidement submergés. En effet, certains cliniciens pourraient être tentés de faire des demandes par eux-mêmes, sans consultation préalable auprès des expertises reconnues, ce qui pourraient faire augmenter la charge associée à la validation des demandes d'analyse.

Dimensions éthique, sociale et juridique

L'élaboration de politiques d'accès aux données de séquençage de l'exome, de gestion de l'information et de divulgation des découvertes fortuites seraient nécessaire afin d'encadrer les possibles demandes d'accès aux données de séquençage de l'exome de la part des cliniciens.

Analyse économique

La revue de la littérature économique suggère que les approches pangénomiques seraient dominantes comparativement aux approches conventionnelles pour le diagnostic des maladies mitochondriales. Le WGS ne serait pas efficient comparativement au WES et à l'analyse ADNmt.

Selon les impacts budgétaires effectuées, l'utilisation du WES avec capture simultanée de l'ADNmt pourrait engendrer des économies de 23 500\$ (21 155 \$ à 191 700 \$) au cours des trois premières années. L'utilisation du WGS pourrait augmenter les dépenses de 707 484 \$ (636 735 \$ à 1,3 M\$) au cours des trois premières années. L'impact budgétaire reste incertain en raison des difficultés d'estimer le nombre exact d'analyses prévues et les coûts des outils bioinformatiques (licences, archivage des données).

Conclusion

Les constats et conclusions du présent rapport sont fondés sur une revue rapide de la littérature scientifique et grise de même que sur les données contextuelles et les savoirs expérientiels recueillis. La démarche consiste en une analyse sommaire des risques pour guider la décision ministérielle dans le rapatriement du panel de gènes nucléaires destiné au diagnostic moléculaire des maladies mitochondriales. Dans le cadre du présent exercice, aucune préoccupation importante n'a été relevée à cet égard et l'information recueillie soutient la pertinence de rapatrier ces analyses.

Toutefois, des incertitudes liées à la disponibilité des ressources, au choix de l'approche analytique et à l'organisation des services entourant la réalisation de cette démarche au Québec ont été mises en lumière et devraient être explorées pour assurer une implantation optimale. Les conclusions sur les économies potentielles annoncées incitent également à la prudence, mais l'utilisation éventuelle d'une trousse de capture simultanée de l'exome nucléaire et du génome mitochondrial pourrait permettre d'améliorer l'efficacité.

SUMMARY

Next-generation sequencing (NGS) panels for intellectual disability or global developmental delays

Background and Mandate

Most requests for authorization for medical biology services not available in Quebec involve very high throughput sequencing of several genes simultaneously, using a so-called next-generation approach. However, the province's laboratories have the technology and expertise to perform these analyses. With a view to achieving economies of scale and promoting more judicious use of this technology, the Ministère de la Santé et des Services Sociaux (MSSS), in collaboration with the Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM), has undertaken to rapidly repatriate several analyses performed using next-generation sequencing (NGS).

At the request of the MSSS, the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) is carrying out a rapid assessment of the relevance, challenges and, where appropriate, optimal implementation methods associated with the repatriation of these analyses, from the overall perspective of the Quebec healthcare system. This report deals specifically with the panel of nuclear genes analyzed by NGS for the molecular diagnosis of mitochondrial diseases.

Methodology

The process included a quick review of the scientific and gray literature for the clinical and economic aspects, a budget impact analysis, and consultations with Quebec experts. Only documents presenting synthesis data or recommendations associated with the use of a NGS test to establish the diagnosis of mitochondrial diseases were retained. INESSS set up an advisory committee where members were invited to express their views on the various issues surrounding repatriation of the proposed tests. The final findings are based on a triangulation of scientific data, the positions of the main learned societies consulted, and the contextual data and experiential knowledge gathered.

Brief Description of the Diseases

Mitochondrial diseases are the result of the dysfunction of the mitochondrial respiratory chain. They are one of the most genetically and phenotypically diverse groups of genetic conditions, with extensive overlap with other disease entities. Primary mitochondrial diseases affect phosphorylation and have an estimated incidence of 1.6 in 5,000 to 1 in 8,500 live births.

Mutations that cause mitochondrial diseases can be found in mitochondrial DNA (mtDNA) or nuclear DNA, in genes involved in mitochondrial homeostasis. To date, over 350 genes encoded by the nuclear and mitochondrial genomes have been identified as being involved in mitochondrial disorders.

Description of the Proposed Analyses

This is a two-part analysis, involving the analysis of a panel of nuclear genes associated with mitochondrial diseases using *Whole Exome Sequencing* (WES) data, and the deep sequencing of mtDNA using long fragment PCR. It should be noted that the WES capture kit currently used for nuclear genes analysis could be upgraded to capture mtDNA simultaneously, which could potentially reduce analysis time and costs.

These analyses are offered following a consultation in medical genetics, neurology or ophthalmology. A medical assessment based on the clinical presentation is a prerequisite for testing and must take into account other relevant tests offered in the network for certain specific conditions.

The possibility of opening the analysis to the 1,136 genes of Human MitoCarta3.0 for patients with a negative result, despite a strong suspicion of mitochondrial disease, could be considered.

Clinical Validity and Utility

The list of nuclear genes included in the mitochondrial disease panel was determined by a group of Quebec experts mainly based on PanelApp (Genomics England, UK), ClinGen (National Institutes of Health, USA) and a review study.

According to the literature, the diagnostic yield of panels of around 300 genes of mitochondrial and nuclear origin is around 30%. Exome sequencing, on the other hand, achieves diagnostic yields of 35% to 70%, depending on the study.

Molecular diagnostics could put an end to the diagnostic odyssey and guide genetic counseling. It can also clarify the prognosis and the risk of involvement of different organ systems, thereby guiding the management of sufferers. Prenatal diagnosis may be offered to families with a confirmed causal variant of mitochondrial disease. In addition, assisted reproduction options are available for patients with hereditary pathogenic mtDNA variants.

International Positioning

The literature search identified six publications from learned societies and review papers relating to the use of NGS in the molecular diagnosis of mitochondrial diseases.

In 2014, INESSS published an evaluation report recommending the introduction of mtDNA sequencing for the diagnosis of mitochondrial diseases.

According to the Mitochondrial Medicine Society (MMS), the use of parallel massive NGS techniques are recommended for mtDNA analysis. In the event of a negative blood mtDNA result, mtDNA from other tissues should be analyzed to avoid the possibility of missing tissue-specific mutations or low levels of heteroplasmy in blood. NGS methods providing complete coverage of nuclear genes associated with mitochondrial diseases should also be employed. WES should be considered in case of negative results by targeted panel.

In the UK, according to the guidelines of the Association for Clinical Genomic Science (ACGS) and the consensus framework of the National Health Service's (NHS) highly specialized laboratories, including the NHS Rare Mitochondrial Disorders Service and the NHS Genomic Medicine Service, the first-line use of targeted genetic analysis from blood samples may be considered for non-urgent cases, phenotypes highly suggestive of a specific mitochondrial disease, or when resources are limited. In the event of a negative result, analysis of other sample types or muscle biopsy for further biochemical or histopathological analysis may be suggested. Alternatively, genome-wide approaches can be used in the first line for all mitochondrial indications for sensitive and efficient analysis of genetic causes. In addition, the NHS *National Genomic Test Directory* offers targeted panel and WES genetic analysis, as appropriate, for the diagnosis of mitochondrial disease.

In France, WGS seems to be the approach proposed by the Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG 2025).

According to a recent review of mitochondrial disease published in the *Handbook of Clinical Neurology*, standards of practice prioritizing skeletal muscle biopsy, once central to mitochondrial diagnostic algorithms, are gradually being replaced by genome-wide sequencing of blood samples. Skeletal muscle biopsy remains useful when WES or WGS blood results are negative despite strong suspicion of mitochondrial disease.

Experts' Perspectives and Implementation Considerations

Population and clinical dimensions

The experts advocate flexibility in the application of the criteria, as some patients may present with normal biochemical tests or mono-organ involvement. They suggest adding family history as an indication for testing, and urine as an accepted sample type for mtDNA sequencing. As clinical judgment is of great importance with this type of disease, the prescription of tests should be limited to identified expertise, i.e., medical genetics, neurology and ophthalmology.

Given the high phenotypic heterogeneity and overlap with other genetic conditions, the experts consulted stressed the importance of being able to run several virtual panels simultaneously, or of having faster access to exome data. Some recognize the importance of exploratory analyses in the event of a negative result, and of enhancing the search for new genes. NGS services outside of Quebec currently provide access to data for emerging genes. Therefore, it would be important that the service offered by the RQDM included the analysis of these genes. Some experts also stress the importance of having access to reanalysis of sequence data when new evidence becomes available.

Organizational dimension

According to the experts consulted, the quality of customer service will have to be comparable to that currently offered by external laboratories, in terms of sample traceability, response times, user-friendly reports and updates.

The importance of adequately planning the need for resources in genetic counseling, genetic medicine and metabolic diseases was also stressed, as the system does not have the capacity to supply the demand with the current volume.

The risk of an increase in volume is nevertheless considered low if prescribing is limited to neurologists, geneticists and ophthalmologists, with centralized approval. However, we would need to clarify the approval process and the professionals authorized to do so.

There are few experts in this field in Quebec, and they could quickly become overwhelmed. Indeed, some clinicians may be tempted to make requests on their own, without prior consultation with recognized experts, which could increase the workload associated with validating analysis requests.

Ethical, social and legal dimensions

Policies on access to exome sequencing data, information management and disclosure of incidental findings would need to be developed to guide clinicians' possible requests for access to exome sequencing data.

Economic Analysis

A review of the economic literature suggests that genome-wide approaches would be dominant compared to conventional approaches for the diagnosis of mitochondrial diseases. WGS would not be efficient compared to WES and mtDNA analysis.

Based on budget impacts, the use of WES with simultaneous mtDNA capture could generate savings of \$23,500 (\$21,155 to \$191,700) over the first three years. The use of WGS could increase expenses by \$707,484 (\$636,735 to \$1.3 million) over the first three years. The budgetary impact remains uncertain due to difficulties in estimating the exact number of analyses planned and the costs of bioinformatics tools (licenses, data archiving).

Conclusion

The findings and conclusions of this report are based on a quick review of the scientific and gray literature, as well as on the contextual data and experiential knowledge gathered. The approach consists of a summary risk analysis to guide the ministerial decision to repatriate the nuclear gene panel intended for the molecular diagnosis of mitochondrial diseases. In the present exercise, no major concerns were identified in this respect, and the information gathered supports the appropriateness of repatriating these analyses.

However, uncertainties related to the availability of resources, the choice of analytical approach and the organization of services surrounding the implementation of this approach in Quebec have been highlighted and should be explored to ensure optimal implementation. Conclusions on potential savings also call for caution, but the possible use of a simultaneous nuclear exome and mitochondrial genome capture kit could improve efficiency.

SIGLES ET ACRONYMES

ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADNmt	Acide désoxyribonucléique mitochondriale (génom mitochondrial)
CHU	Centre hospitalier universitaire
CHUSJ	Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine
CQGC	Centre québécois en génomique clinique
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
RQDM	Réseau québécois de diagnostic moléculaire
SNG	Séquençage de nouvelle génération
VNC	Variants de nombre de copies
WES	Séquençage de l'exome entier (de l'anglais <i>Whole Exome Sequencing</i>)
WGS	Séquençage du génome complet (de l'anglais <i>Whole Genome Sequencing</i>)

INTRODUCTION

Mise en contexte et mandat

Les demandes d'autorisation portant sur des services de biologie médicale non disponibles au Québec impliquent majoritairement le séquençage à très haut débit de plusieurs gènes en simultané selon une approche dite de nouvelle génération. Or, les laboratoires québécois possèdent la technologie et l'expertise pour effectuer ces analyses. Dans l'optique de réaliser des économies d'échelle et de favoriser une utilisation plus judicieuse de ces tests, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a entrepris, en collaboration avec le Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM), de rapatrier rapidement plusieurs analyses effectuées par séquençage de nouvelle génération (SNG).

À la demande du MSSS, l'INESSS réalise une appréciation rapide de la pertinence, des enjeux et, lorsque cela est opportun, des modalités optimales d'implantation associées au rapatriement de ces analyses, et ce, dans la perspective globale du système de santé québécois. Le présent rapport traite spécifiquement des analyses génétiques par SNG destinées au diagnostic moléculaire des maladies mitochondriales.

1 MÉTHODOLOGIE

La démarche comprend une revue rapide de la documentation scientifique et grise pour les volets clinique et économique, une analyse d'impact budgétaire ainsi que des consultations auprès d'experts québécois. Seuls les documents de synthèse ou ceux présentant des recommandations relatives à l'utilisation d'un test par SNG pour établir le diagnostic moléculaire des maladies mitochondriales ont été retenus. La sélection des documents et l'extraction de l'information pertinente ont été effectuées par une professionnelle scientifique. Une synthèse narrative des données extraites a été réalisée.

L'INESSS a mis sur pied un comité consultatif dans lequel les membres ont été invités à s'exprimer sur les différents enjeux associés au rapatriement de l'analyse proposé. Les associations et ordres professionnels ont été sollicités pour le recrutement des membres de ce comité. Toutes les personnes consultées ont rempli un formulaire de déclaration de conflits d'intérêts et de rôles.

Les constats finaux sont issus de la triangulation des données scientifiques, des positions prises par les principales sociétés savantes consultées ainsi que des données contextuelles et des savoirs expérientiels recueillis.

Pour plus d'information, la méthodologie d'évaluation est détaillée dans le document *Annexes complémentaires* (annexes A à E).

2 CONTEXTE CLINIQUE

2.1 Brève description de la maladie

2.1.1 Signes, symptômes et présentation clinique

Les maladies mitochondriales représentent un groupe très hétérogène de troubles génétiques habituellement multisystémiques qui sont majoritairement le résultat d'un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale¹. D'autres fonctions mitochondriales peuvent toutefois être impliquées [Stenton et Prokisch, 2020]. Les manifestations de la maladie peuvent apparaître à n'importe quel âge, mais sont le plus souvent observées en période néonatale, durant l'enfance et chez le jeune adulte [Paiva Coelho *et al.*, 2019; ANPGN, 2016]. Les maladies mitochondriales primaires affectent la phosphorylation et ont une incidence estimée entre 1,6 sur 5000 à 1 sur 8500 naissances vivantes [Tan *et al.*, 2020; Paiva Coelho *et al.*, 2019; Parikh *et al.*, 2017].

Les maladies mitochondriales peuvent affecter un seul ou plusieurs systèmes, en particulier ceux qui dépendent fortement du métabolisme aérobie, comme le cerveau, les muscles, le cœur, les reins et le système endocrinien. Les manifestations cliniques, souvent multiples, peuvent être neurologiques, ophtalmologiques, auditives, cardiaques, gastro-intestinales, endocriniennes, rénales ou autres [Muraresku *et al.*, 2018; Parikh *et al.*, 2017]. Les maladies mitochondriales font donc partie des groupes de maladies héréditaires des plus diversifiés sur le plan génétique et phénotypique et présentent un vaste chevauchement phénotypique avec d'autres entités pathologiques [Stenton et Prokisch, 2020].

Pour plus d'information, une liste non exhaustive de signes et symptômes évocateurs d'une maladie mitochondriale est présentée dans le document *Annexes complémentaires* à l'annexe F. Des exemples de syndromes mitochondriaux apparaissant en période pédiatrique et à l'âge adulte ainsi que leurs manifestations cliniques et leur étiologie génétique sont présentés dans une revue récente publiée par Ng et McFarland [2023].

2.1.2 Diagnostic moléculaire et mode de transmission

Les mutations à l'origine des maladies mitochondriales peuvent se situer dans l'ADNmt ou l'ADN nucléaire au niveau de gènes impliqués dans l'homéostasie mitochondriale [Shen *et al.*, 2020; Paiva Coelho *et al.*, 2019; ANPGN, 2016]. Au total, plus de 350 gènes codés par les génomes nucléaire et mitochondrial impliqués dans les troubles mitochondriaux ont été identifiés à ce jour, dont plus de 30 codés par l'ADNmt [Mavraki *et al.*, 2023; Mahmud *et al.*, 2022; McCormick *et al.*, 2020; Thompson *et al.*, 2020; Watson *et al.*, 2020; Davis *et al.*, 2018].

¹ Dysfonctionnement du métabolisme énergétique mitochondrial [ANPGN, 2016].

Les mutations primaires de l'ADNmt peuvent présenter une hérédité maternelle (les mitochondries dérivent seulement de l'oocyte) ou des traits mendéliens qui se présentent avec de multiples altérations somatiques de l'ADNmt [Chi, 2015]. Dans ce dernier cas, le mode de transmission peut être d'hérédité autosomique dominante, récessive, liée au chromosome X ou *de novo* [Mavraki *et al.*, 2023; Shen *et al.*, 2020; Stenton et Prokisch, 2020].

En raison de la grande diversité phénotypique, la corrélation entre les manifestations cliniques et le diagnostic reste un défi et les marqueurs biochimiques fournissent rarement un diagnostic fiable [Stenton et Prokisch, 2020; Chi, 2015]. Par ailleurs, compte tenu du nombre important de gènes pouvant être impliqués dans le développement d'une maladie mitochondriale, de la complexité des deux génomes et de la possibilité d'une hétéroplasmie (c.-à-d. de la coexistence de mitochondries normales et mutées au sein d'une même cellule ou d'un même tissu), les méthodes de génétique moléculaire sont désormais utilisées en première intention, et de plus en plus réalisées sous la forme de séquençage de l'exome entier (WES) ou de séquençage du génome entier (WGS) [Klopstock *et al.*, 2021].

2.1.3 Prise en charge médicale

Il n'existe présentement aucun traitement curatif spécifique aux maladies mitochondriales et la prise en charge est principalement constituée de mesures de soutien. Des traitements symptomatiques peuvent inclure la prise en charge d'un organe en particulier, comme un *pacemaker* pour une maladie du rythme cardiaque, l'implant cochléaire pour la perte auditive, l'hémodialyse pour l'insuffisance rénale, la correction du ptosis par chirurgie ou même la greffe d'organe [Klopstock *et al.*, 2021; Paiva Coelho *et al.*, 2019; Muraresku *et al.*, 2018]. La gestion active de l'épilepsie, des épisodes de type accident vasculaire cérébral, de la dystonie, du dysfonctionnement du tronc cérébral et du parkinsonisme peuvent améliorer la qualité de vie des patients et réduire la mortalité [Ng et McFarland, 2023].

Certains médicaments sont à éviter chez les personnes atteintes de maladies mitochondriales. Ceux-ci sont présentés dans le document *Annexes complémentaires* à l'annexe G [Parikh *et al.*, 2017].

3 ANALYSE ÉVALUÉE

3.1 Nom et objectif de l'analyse

Le panel des maladies mitochondriales par séquençage de nouvelle génération (SNG) a pour objectif d'identifier ou de confirmer l'étiologie génétique d'une présentation clinique suggestive d'une maladie mitochondriale.

3.2 Demandeur² et laboratoires désignés³

La demande provient de la grappe de Montréal-CHU Sainte-Justin. Selon la cartographie actuelle du RQDM, les laboratoires des grappes de Montréal-CHU Sainte-Justin et de la Capitale-Nationale ont été désignés pour réaliser ces analyses.

3.3 Méthode analytique proposée

Il s'agit d'une analyse en deux volets comprenant :

- un panel virtuel de gènes nucléaires causals des maladies mitochondriales analysés à partir des données de séquençage de l'exome (WES) effectuées au Centre québécois de génomique clinique (CQGC) sur une plateforme NovaSeq (Illumina^{MC}).
- un séquençage en profondeur (1000X) de l'ADNmt à partir d'une PCR sur longs fragments (*Long-range PCR*). Précisons que le séquençage de l'ADNmt est une analyse déjà inscrite au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommée *Répertoire*) sous le code 55256 et à une VP de 746. Le séquençage est actuellement réalisé sur une plateforme MiSeq (Illumina^{MC}) au Laboratoire de diagnostic moléculaire du CHU Sainte-Justine.

Il est toutefois à noter que selon l'évolution des volumes et des changements technologiques potentiels, un transfert au CQGC du séquençage de l'ADNmt et de l'analyse bio-informatique au CQGC pourrait être envisagé. Le CQGC prévoit d'ailleurs bonifier sa trousse de capture de l'exome afin de capter simultanément l'ADNmt. Ceci permettra de faire l'analyse du panel des gènes nucléaires et de l'ADNmt en un seul test et de réduire les coûts. Les économies potentielles sont détaillées dans la [section 7.3](#) (*Impact budgétaire*).

² Dans le cadre des travaux du RQDM, le laboratoire demandeur (ci-après nommé « demandeur ») est celui qui porte la responsabilité de proposer au MSSS une offre de service qui permettra de rapatrier ou de développer une nouvelle analyse en SNG. Les détails cliniques, analytiques et organisationnels de cette nouvelle offre de service doivent être déterminés en partenariat avec les autres laboratoires du réseau initialement désignés par le MSSS pour offrir un service similaire au terme du déploiement de ladite analyse.

³ Laboratoires de biologie médicale du réseau de la santé et des services sociaux mandatés par le MSSS pour réaliser une analyse de laboratoire.

3.3.1 Type d'échantillon

Ces analyses seront effectuées à partir de l'ADN extrait d'échantillon de sang périphérique ou, dans de rares cas, provenant d'autres tissus (p. ex. biopsie musculaire).

3.4 Population ciblée

3.4.1 Indications et critères cliniques

Le panel de gènes associés aux maladies mitochondriales ainsi que l'analyse de l'ADNmt sont offerts aux adultes et aux enfants à la suite d'une consultation en génétique médicale, en neurologie ou en ophtalmologie avec suspicion de maladie mitochondriale. La présence de critères cliniques, dont les principaux sont présentés dans le [tableau 1](#), est requise.

Davantage d'information sur les analyses et bilans préalables en fonction de la présentation clinique est présentée à la section suivante (voir le [tableau 2](#)).

Tableau 1 Principaux critères cliniques de l'analyse de l'ADNmt et du panel de gènes nucléaires associés aux maladies mitochondriales

POPULATION	CRITÈRES CLINIQUES
Présentation néonatale ou pédiatrique	▪ Atteinte multisystémique suggestive d'une maladie mitochondriale ▪ Bilan biochimique suggestif d'une maladie mitochondriale et non évocateur d'une étiologie alternative ▪ Imagerie suggestive ▪ Pathologie (lorsque disponible) suggestive ▪ Évidence d'une atteinte monoorganique fortement évocatrice d'un syndrome mitochondrial spécifique par l'examen approprié
Présentation adulte	▪ Atteinte neuromusculaire progressive pour laquelle une étiologie mitochondriale est suspectée par l'examen neurologique et les examens paracliniques telles l'imagerie et la pathologie. ▪ Évidence d'une atteinte fortement évocatrice d'un syndrome mitochondrial spécifique par l'examen approprié ▪ Forte suspicion d'une maladie mitochondriale après évaluation en génétique médicale

3.4.2 Exclusions

L'analyse de l'ADNmt et du panel de gènes associés aux maladies mitochondriales n'est pas indiquée dans les cas suivants :

- Présence d'une étiologie environnementale, traumatique ou autre qui explique les symptômes (p. ex. anoxie néonatale, infection congénitale ou postnatale, exposition à un tératogène, tumeur ou processus inflammatoire).
- Présence d'une indication claire d'un trouble génétique spécifique qui pourrait être confirmée par le séquençage ciblé d'un petit nombre de gènes.

- Chez l'adulte, symptomatologie limitée à un seul organe et de nature non fortement spécifique à une maladie mitochondriale, sans autre élément évocateur d'une maladie mitochondriale; l'analyse peut être demandée s'il s'agit d'une atteinte monoorganique fortement évocatrice d'un syndrome mitochondrial spécifique (p. ex. : LHON - *Leber hereditary optic neuropathy*).
- Présence chez d'autres apparentés d'une maladie familiale à présentation clinique similaire, dont l'étiologie est connue et pour laquelle le patient est à risque, qu'elle soit d'origine mitochondriale ou autre. Dans ce cas, envisager d'abord une analyse ciblée pour la maladie familiale.
- Pour le panel de gènes nucléaires, suspicion d'un syndrome spécifique associé à mutation de l'ADNmt.

3.5 Algorithme clinique proposé

Un algorithme clinique ([figure 1](#)) a été élaboré par le demandeur en collaboration avec des experts québécois (annexe H du document *Annexes complémentaires*). Un bilan médical en fonction de la présentation clinique est à effectuer en préalable aux analyses ([tableau 2](#)) et doit prendre en compte d'autres analyses pertinentes actuellement offertes dans le réseau pour certains troubles particuliers (p. ex. présence d'une déficience intellectuelle, épilepsie).

Selon le demandeur, ces critères serviront au pré triage des demandes, mais les cas qui ne remplissent pas ces critères seront évalués par le médecin approuvateur pour en déterminer la pertinence.

Bien que la présentation clinique des maladies mitochondriales soit très hétérogène, il est parfois possible de suspecter une mutation du génome mitochondrial (ADNmt) ou des gènes nucléaires [Witters *et al.*, 2018]. Il sera donc possible d'analyser les deux types d'ADN simultanément ou de choisir spécifiquement le génome mitochondrial ou nucléaire selon le degré d'urgence et la présentation clinique. Le médecin prescripteur sera d'ailleurs tenu d'énumérer les observations cliniques et paracliniques suggérant une maladie mitochondriale.

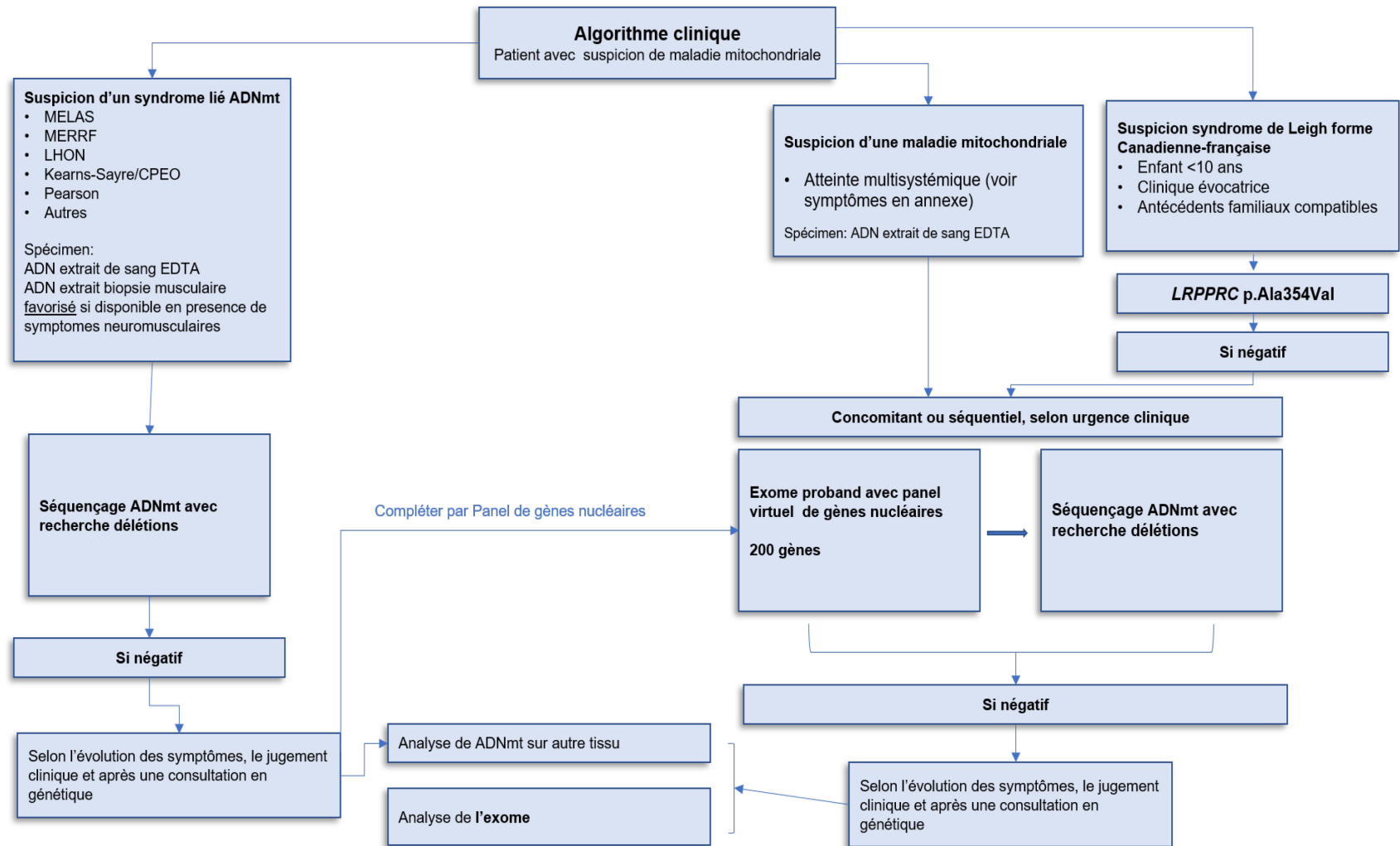
Tableau 2 Bilan préalable à l'analyse de l'ADNmt et du panel des maladies mitochondriales en fonction de la présentation clinique

POPULATION, PHÉNOTYPE	BILAN PRÉALABLE ET/OU CRITÈRES CLINIQUES
Suspicion d'un syndrome lié à une mutation de l'ADNmt	
LHON	▪ Évaluation en ophtalmologie
MELAS, MERRF KSS / CPEO	▪ Évaluation en neurologie et/ou en génétique médicale
Syndrome de Pearson	▪ Évaluation en génétique médicale
Suspicion d'une maladie mitochondriale (ADNmt et/ou gènes nucléaires)	
Enfants < 5 ans Enfants > 5 ans* Adultes*	▪ Bilan biochimique sanguin +/- LCR (acide lactique, CK, ALT, chromatographie des acides aminés, chromatographie des acides organiques, acylcarnitines) compatible et non évocateur d'une étiologie alternative; ▪ Imagerie suggestive (p. ex. IRM cérébrale montrant une atteinte sous-corticale symétrique ou une atteinte corticale ne suivant pas un territoire vasculaire, spectroscopie RM montrant des pics d'acide lactique, etc.); ▪ Pathologie suggestive si disponible (p. ex. immunohistochimie ou microscopie électronique suggestive sur muscle); ▪ Évidence d'une atteinte multisystémique par l'évaluation clinique ou paraclinique.
Suspicion de syndrome de Leigh, forme canadienne-française	
Enfant < 10 ans	▪ Clinique évocatrice ▪ Antécédents familiaux compatibles
Présence d'un autre trouble particulier	
Présence d'une DI	▪ Considérer au préalable le panel de DI du RQDM et la CGH selon le degré de suspicion clinique. Ces examens devraient être normaux ou fournir un résultat qui n'explique pas le phénotype du patient après conseil génétique.
Présentation musculaire	▪ Considérer au préalable le panel des myopathies du RQDM selon le degré de suspicion clinique. Ces examens devraient être normaux ou fournir un résultat qui n'explique pas le phénotype du patient après conseil génétique.
Présence d'épilepsie clinique	▪ Électroencéphalogramme anormal ▪ Considérer au préalable le panel de DI/épilepsie du RQDM et la CGH selon le degré de suspicion clinique. Ces examens devraient être normaux ou fournir un résultat qui n'explique pas le phénotype du patient après conseil génétique.

Abréviations : ALT : Alanine aminotransférase; CGH : Hybridation génomique comparative (de l'anglais, *comparative genomic hybridization*); CK : Créatine kinase; DI : Déficience intellectuelle; IRM : Imagerie par résonance magnétique; KSS/CPEO : Syndrome de Kearns-Sayre / ophtalmoplégie externe progressive chronique (de l'anglais, *Chronic Progressive External Ophthalmoplegia*); LHON : Neuropathie optique de Leber (de l'anglais, *Leber Hereditary Optic Neuropathy*); LRC : Liquide céphalorachidien; MELAS : *Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes*; MERRF : Épilepsie myoclonique avec fibres rouges déchiquetées (de l'anglais, *Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers*); RM : Résonance magnétique; RQDM : Réseau québécois de diagnostic moléculaire.

* Pour les enfants de plus de 5 ans et les adultes avec suspicion de maladie mitochondriale, les critères sont les mêmes que pour les enfants de moins de 5 ans, si ce n'est qu'il doit y avoir la notion d'une atteinte progressive par les évaluations cliniques et paracliniques.

Figure 1 Algorithme clinique proposé pour le diagnostic moléculaire des maladies mitochondriales



Source : Tiré du document intitulé *Algorithme clinique et critères pour les maladies mitochondriales* partagé par le demandeur en date du 15 juin 2021.

3.5.1 Prise en charge des cas avec un résultat négatif

La possibilité d'ouvrir l'analyse à l'exome pour les patients ayant obtenu un résultat négatif malgré une forte suspicion de maladie mitochondriale pourrait être envisagée, en conformité avec une éventuelle politique du RQDM et après évaluation en génétique médicale. Le demandeur propose d'ouvrir l'analyse aux 1136 gènes du Human MitoCarta3.0⁴ afin de minimiser le risque de découvertes fortuites.

3.5.2 Évaluation familiale

Il sera possible de tester les apparentés atteints ou risquant d'être porteurs d'un variant familial dans un gène nucléaire par séquençage Sanger spécifique. Cette approche sera également préconisée dans l'éventualité où un diagnostic prénatal serait demandé, après évaluation en génétique médicale et conseil génétique approprié.

L'évaluation familiale des apparentés présentant un risque de mutation de l'ADNmt se fait typiquement par SNG afin de préciser adéquatement le niveau d'hétéroplasmie et d'éviter de considérer comme non atteint un apparenté à risque qui présenterait une hétéroplasmie faible, mais cliniquement significative (faux négatif). Le diagnostic prénatal pour les fœtus présentant un risque de mutation de l'ADNmt n'est pas recommandé en raison de la mauvaise corrélation entre les niveaux d'hétéroplasmie dans les tissus accessibles (villosités choriales et amniocentèse) et ceux concernant les tissus cibles.

3.5.3 Logistique et trajectoire des demandes d'analyse

La logistique de traitement des demandes de l'analyse du panel virtuel de gènes nucléaires (Figure I-1) et de l'ADNmt (Figure I-2), y compris la trajectoire des échantillons, a également été fournie par le demandeur et est présentée dans le document *Annexes complémentaires* à l'annexe I.

⁴ Broad Institute (MIT et Harvard, États-Unis) – Mitocarta3.0 : <https://www.broadinstitute.org/mitocarta/mitocarta30-inventory-mammalian-mitochondrial-proteins-and-pathways> (consulté le 5 mai 2024).

4 VALIDITÉ CLINIQUE

En génétique héréditaire, la validité clinique de l'analyse d'un panel multigénique effectuée par séquençage est déterminée, entre autres, par l'association des gènes ou des régions du génome qui sont couverts par le panel avec la maladie d'intérêt. Le panel devrait donc inclure tous les gènes et les séquences dans lesquels des variants ont été clairement reconnus responsables de la maladie (corrélation génotype-phénotype).

4.1 Preuves fournies par le demandeur

4.1.1 Validité clinique des gènes sélectionnés

La liste des gènes inclus dans le panel des maladies mitochondriales a été déterminée par un groupe d'experts québécois (annexe H du document *Annexes complémentaires*). La démarche, qui comprend l'évaluation des gènes proposés par PanelApp⁵ (Genomics England, Royaume-Uni), ClinGen⁶ (National Institutes of Health, États-Unis) et une étude de synthèse [Stenton et Prokisch, 2020], est intégralement présentée dans le document *Annexes complémentaires* à l'annexe J. La liste des 227 gènes⁷ retenus par le groupe de travail au moment de sa création ainsi que les preuves associées à chacun y sont également présentées (tableau J-1 du document *Annexes complémentaires*).

Le demandeur précise qu'une veille scientifique sera effectuée (p. ex. curation de PanelApp, littérature) afin de maintenir, dans la mesure du possible, cette liste de gènes complète et à jour.

4.1.2 Rendement diagnostique

La littérature rapporte qu'environ 11 % des maladies mitochondriales seraient causées par des mutations dans des gènes mitochondriaux alors que 89 % auraient comme origine des gènes nucléaires [Stenton et Prokisch, 2020]. Il n'est toutefois pas possible de distinguer avec certitude les rendements diagnostiques des deux volets de l'analyse des causes moléculaires des maladies mitochondriales, soit le séquençage de l'ADNmt et le panel virtuel de gènes nucléaires associés aux maladies mitochondriales.

⁵ Genomics England PanelApp (Royaume-Uni) : <https://panelapp.genomicsengland.co.uk/>.

⁶ ClinGen – Clinical Genome resource (États-Unis) : https://clinicalgenome.org/affiliation/all/#ep_table_heading.

⁷ Au moment d'écrire ce rapport, le panel des désordres mitochondriaux de Genomics England PanelApp (*Mitochondrial disorders – Version 4.127*) comportait 490 entités, dont 277 GREEN et 30 AMBER, alors que leur panel des gènes nucléaires comportait 381 entités, dont 236 GREEN et 73 AMBER (*Possible mitochondrial disorder – nuclear genes – Version 3.68*). Consultable à <https://panelapp.genomicsengland.co.uk/panels/> (consulté le 18 décembre 2023).

Il est rapporté qu'aujourd'hui, le rendement diagnostique de panels d'environ 300 gènes d'origine mitochondriale et nucléaire est d'environ 30 %. Le séquençage de l'exome quant à lui permet d'atteindre des rendements diagnostiques de 35 à 70 %, selon les études [Stenton et Prokisch, 2020].

Le séquençage du génome (WGS) est également utilisé dans le diagnostic des maladies mitochondriales en raison de l'amélioration de la détection des séquences de l'ADNmt et des variants du nombre de copies (VNC), ainsi que de la capacité d'étudier les régions non codantes [Ng et McFarland, 2023; Mahmud *et al.*, 2022]. À titre d'exemple, trois gènes associés aux troubles mitochondriaux, soit *COQ5* [Malicdan *et al.*, 2018], *TIMMDC1* [Kremer *et al.*, 2017] et *COX6A1* [Tamiya *et al.*, 2014], ont été caractérisés par la détection d'une duplication de région non traduite (UTR) de 30 paires de bases, d'un variant intronique profond et d'une délétion intronique, respectivement [Mahmud *et al.*, 2022; Stenton et Prokisch, 2020]. Chacun de ces variants est responsable d'une aberration d'épissage perturbant la fonction de la protéine [Stenton et Prokisch, 2020]. Toutefois, selon la littérature de synthèse consultée, le WGS n'a pas été évalué de manière systématique dans les cohortes suspectées de maladies mitochondriales et ses avantages sur le rendement diagnostique par rapport au WES sont incertains [Stenton et Prokisch, 2020].

4.2 Position internationale sur l'utilisation du SNG dans la prise en charge des maladies visées

La recherche documentaire a permis de repérer six publications de sociétés savantes et documents de synthèse relatifs à l'utilisation d'une analyse génétique de l'ADNmt [INESSS, 2014], du SNG d'un panel de gènes [Parikh *et al.*, 2017; ANPGN, 2016; Parikh *et al.*, 2015] ou du SNG pangénomique (WES ou WGS) [Mavraki *et al.*, 2023; Ng et McFarland, 2023] pour le diagnostic des maladies mitochondriales. Les principales recommandations et conclusions sont résumées dans les paragraphes suivants. Il est à noter que deux registres de tests nationaux, soit celui de l'Angleterre [NHS, 2024] et celui de la France [PFMG, 2024], ont également été consultés afin de recenser l'utilisation du SNG pangénomique pour le diagnostic moléculaire des maladies mitochondriales dans des systèmes de santé publics.

Malgré une qualité méthodologique jugée faible à modérée concernant les guides et les recommandations des sociétés savantes évalués (voir annexe E du document *Annexes complémentaires*), il est important de souligner qu'une certaine cohérence est observée entre les différents constats présentés.

4.2.1 Autorités de santé

En 2014, l'INESSS a publié un avis d'évaluation recommandant l'introduction au *Répertoire* de quatre techniques d'analyse (biochimiques et moléculaires) destinées au diagnostic des maladies mitochondriales, dont le séquençage de l'ADNmt (méthode de Sanger) et la MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) [INESSS, 2014].

L'analyse a depuis fait l'objet d'un rehaussement technologique. En effet, comme précisé à la [section 3.3 \(Méthode analytique proposée\)](#), elle est effectuée par un séquençage en profondeur (1000X) de l'ADNmt à partir d'une PCR sur longs fragments (*Long-range PCR*). L'analyse est inscrite au *Répertoire* sous le code 55256 et à une valeur pondérée (VP) de 746. Le séquençage est actuellement réalisé sur une plateforme MiSeq (Illumina^{MC}).

4.2.2 Lignes directrices et guides de pratique clinique

Le groupe d'experts internationaux de la Mitochondrial Medicine Society (MMS) a publié, en 2015 et 2017, des recommandations relatives au diagnostic et à la prise en charge des patients suspectés de maladies mitochondriales primaires [Parikh *et al.*, 2017; Parikh *et al.*, 2015]. Selon ces lignes directrices, les techniques de SNG massif en parallèle sont recommandées pour l'analyse de l'ADNmt. En cas de résultat négatif de l'analyse de l'ADNmt sanguin malgré une forte suspicion de maladie mitochondriale, l'ADNmt d'autres tissus devrait être analysé pour éviter la possibilité de manquer des mutations spécifiques à un tissu ou de faibles niveaux d'hétéroplasmie dans le sang. Les tests tissulaires aident également à évaluer le risque d'atteinte d'autres organes et d'hétérogénéité chez les membres de la famille et à orienter le conseil génétique [Parikh *et al.*, 2015]. Des méthodes de SNG procurant une couverture complète des gènes nucléaires associés aux maladies mitochondriales doivent également être considérées. Par ailleurs, si aucune mutation connue n'est identifiée par SNG ciblé des gènes nucléaires d'intérêt, le séquençage de l'exome entier (WES) devrait être considéré [Parikh *et al.*, 2015].

En 2020, l'Association for Clinical Genomic Science (ACGS) du Royaume-Uni a publié des lignes directrices cliniques pour le diagnostic moléculaire des maladies mitochondriales [Mavraki, 2020]. En 2023, un groupe composé majoritairement des mêmes auteurs a également publié en la matière des lignes directrices de bonne pratique formant un cadre de référence consensuel des laboratoires hautement spécialisés du National Health Service (NHS) britannique qui offrent des services de diagnostic moléculaire pour le pays, dont le NHS Rare Mitochondrial Disorders Service et le NHS Genomic Medicine Service [Mavraki *et al.*, 2023]. Ces lignes directrices abordent entre autres les aspects fondamentaux du diagnostic de la maladie mitochondriale et proposent deux stratégies alternatives de tests génétiques, soit : 1) les analyses ciblées de gènes ou de variants pathogéniques communs de l'ADNmt, suivies de tests additionnels plus complets en cas de résultats négatifs si les ressources le permettent; 2) les analyses pangénomiques de l'ADNmt et de l'ADN nucléaire.

L'utilisation en première intention d'analyses génétiques ciblées à partir d'échantillons sanguins peut être considérée pour les cas non urgents, les phénotypes hautement évocateurs d'une maladie mitochondriale spécifique (p. ex. MELAS, MERRF, LHON, syndrome de Pearson, désordres associés au gène *POLG*) ou lorsque les ressources sont limitées. En cas de résultat négatif, l'analyse d'autres types d'échantillons (p. ex., urine) ou la biopsie musculaire pour des analyses biochimiques ou histopathologiques complémentaires peuvent être suggérées si les ressources le permettent.

Alternativement, les approches pangénomiques comme le WES et le WGS peuvent être utilisées en première ligne concernant toutes les indications pour une analyse sensible et efficace des causes génétiques.

En France, l'Association des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM) a proposé des algorithmes décisionnels pour le diagnostic moléculaire des maladies mitochondriales par SNG de l'ADNmt [ANPGM, 2016]. Les groupes de patients visés par cette analyse sont :

- le cas index, soit le patient soupçonné d'être atteint de la maladie;
- la mère et les apparentés maternels du cas index : une recherche de la mutation de l'ADNmt peut être proposée pour confirmer le caractère familial ou parfois *de novo* de la mutation de l'ADNmt;
- en contexte de diagnostic prénatal ou préimplantatoire : chez les familles porteuses de mutations communes de l'ADNmt ou dont la pathogénicité ne fait aucun doute (cas par cas lors d'un conseil génétique).

4.2.3 Documents de synthèse et d'enseignement

Selon une revue récente sur les maladies mitochondriales, publiée dans le *Handbook of Clinical Neurology* [Ng et McFarland, 2023], les normes de pratique priorisant la biopsie des muscles squelettiques, qui occupait une place centrale dans les algorithmes de diagnostic mitochondrial [Taylor et Turnbull, 2005], ont été largement remplacées par le séquençage pangénomique de l'ADN sanguin, soit le WES ou le WGS, ce dernier permettant de lire le génome mitochondrial simultanément [Alston *et al.*, 2021; Stenton et Prokisch, 2020; Thompson *et al.*, 2020].

En effet, les auteurs soulignent que l'ADN dérivé des leucocytes du sang périphérique des patients est désormais le tissu de choix dans l'étude des maladies mitochondriales pour les génomes nucléaires et mitochondriaux. Ils soulignent toutefois que certains variants pathogènes de l'ADNmt sont limités aux muscles squelettiques et ne sont donc pas détectables dans l'ADNmt extrait du sang [Hardy *et al.*, 2016; Blakely *et al.*, 2005], tandis que d'autres variants (p. ex., m.3243A>G) sont graduellement perdus dans l'ADNmt du sang à mesure que le patient vieillit. Ceci résulte du taux prévisible de déclin de l'hétéroplasmie dans le sang, mais peut être corrigé mathématiquement par certains logiciels au moment de l'analyse [Franco *et al.*, 2022; Grady *et al.*, 2018]. De ce fait, la biopsie des muscles squelettiques reste utile lorsque les résultats sanguins du WES ou du WGS sont négatifs malgré une forte suspicion de maladie mitochondriale [Ng *et al.*, 2021].

4.2.4 Registres de tests nationaux

Au Royaume-Uni, le *National Genomic Test Directory* du *National Health Services* (NHS) propose des tests génétiques pour le diagnostic des maladies mitochondriales par panel ciblé ou WES, selon les cas [NHS, 2024]. Le Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG 2025) prône l'utilisation du WGS à cette fin [PFMG, 2024].

5 UTILITÉ CLINIQUE

5.1 Perspective du demandeur

Selon le demandeur, étant donné la grande hétérogénéité génétique des maladies mitochondriales et le grand nombre de gènes impliqués, le séquençage de l'exome avec application d'un panel virtuel s'avère le meilleur choix en termes d'efficacité clinique et économique.

5.2 Utilité clinique selon certaines études de synthèse

Étant donné que de nombreux troubles médicaux peuvent causer une dysfonction mitochondriale secondaire, l'établissement d'un diagnostic est complexe, et ce, même avec une combinaison de multiples critères (cliniques, biochimiques, histologiques et fonctionnels). Un diagnostic définitif peut seulement être possible par la confirmation d'une anomalie génétique (diagnostic moléculaire) [Paiva Coelho *et al.*, 2019].

Le diagnostic moléculaire définitif grâce à l'analyse par SNG mettrait fin à l'errance diagnostique, ce qui entraînerait des répercussions psychologiques significatives [Platt *et al.*, 2014]. Il permet également de préciser le pronostic et le risque d'implication de différents systèmes organiques et, par le fait même, d'orienter la prise en charge [Ng et McFarland, 2023; Mavraki, 2020].

Par ailleurs, un conseil génétique et un diagnostic prénatal peuvent être offerts aux familles qui ont reçu confirmation d'un variant causal d'une maladie mitochondriale [Muraresku *et al.*, 2018; Parikh *et al.*, 2017]. Il existe des options de reproduction assistée pour les patients qui présentent des variants pathogènes héréditaires de l'ADNmt [Mavraki *et al.*, 2023; Ng et McFarland, 2023].

6 PERSPECTIVES DES EXPERTS CONSULTÉS ET CONSIDÉRATIONS D'IMPLANTATION

6.1 Volet populationnel et clinique

6.1.1 Indications et critères cliniques et paracliniques

Certains experts consultés mentionnent qu'il serait important que le panel ne soit pas restreint aux patients qui satisfont à tous les critères cliniques et paracliniques. Selon eux, certains patients qui sont atteints d'une maladie mitochondriale ont des bilans biochimiques normaux ou encore une atteinte mono organique. Les experts consultés soulignent que les critères cliniques sont habituellement présents, mais que les critères biochimiques ne le sont pas nécessairement. Les experts prônent donc la flexibilité dans l'application des critères.

Par ailleurs, certains experts consultés soulignent l'importance de limiter la prescription du panel aux professionnels identifiés puisque le jugement clinique revêt une grande importance dans ce type de maladie. Les experts consultés mentionnent que les cliniciens en maladies mitochondriales s'appuient régulièrement sur leurs collègues étant donné la complexité des cas et qu'il pourrait être hasardeux d'élargir cette prescription à un trop grand nombre de professionnels qui n'auraient pas nécessairement accès à l'expertise requise.

Parmi les critères proposés, les experts consultés suggèrent d'ajouter l'historique familial comme indication au test ainsi que l'urine comme type d'échantillon accepté pour le séquençage de l'ADNmt.

6.1.2 Algorithme clinique proposé

Certains experts consultés soulignent que le panel proposé est limité et qu'il y aurait une opportunité d'offrir un diagnostic plus large. En effet, bien qu'il y ait 1 136 gènes associés aux maladies mitochondriales, des gènes associés à d'autres voies métaboliques sont aussi connus. Selon les experts consultés, il arrive à l'occasion qu'une suspicion de maladie mitochondriale s'avère être un trouble génétique autre (p. ex. maladie musculaire) qui ne sera pas détectée par le panel. Les experts consultés souhaiteraient donc pouvoir effectuer plusieurs panels de façon concomitante ou avoir un accès plus rapide aux données de l'exome. Des économies pourraient d'ailleurs être effectuées selon eux en rapportant les données de l'exome d'emblée pour les patients dont le tableau clinique est complexe.

6.1.3 Importance de la recherche

Certains experts consultés reconnaissent l'importance de la recherche pour la découverte de nouveaux gènes. Selon eux, les envois hors Québec permettent présentement d'avoir accès aux données concernant les gènes émergents. Il serait donc important que l'offre de service proposé par le RQDM inclus l'analyse de ces gènes. Ceci est particulièrement d'intérêt dans les troubles rares comme les maladies mitochondriales. Ces experts préviennent qu'un retour en arrière et l'ajout de restrictions d'accès mèneront à des échecs diagnostiques et à de l'errance diagnostique. Certains experts soulignent également l'importance d'avoir accès à la réanalyse des données de séquence lorsque de nouvelles données sont disponibles.

6.2 Volet organisationnel

6.2.1 Qualité du service offert au Québec

Selon les experts consultés, la qualité du service à la clientèle devra être comparable à celle du service actuellement offert par les laboratoires externes, et ce, autant pour les analyses ciblées (p. ex. expansion de répétition, génotypage, etc.) que pour celles effectuées par séquençage à haut débit, notamment en ce qui concerne les éléments suivants :

- **Temps de réponse** : Les experts consultés ont mentionné les très longs délais d'obtention des résultats de séquençage de l'ADNmt effectué au Québec (environ 6 mois). Ces délais devront être raccourcis afin d'éviter les retards de diagnostic, particulièrement si un résultat d'ADNmt est requis avant que le panel de gènes nucléaires puisse être prescrit. Par ailleurs, les experts consultés rapportent avoir recours à des envois hors Québec pour le séquençage de l'ADNmt concomitant aux analyses de l'ADN nucléaire afin d'obtenir en même temps et plus rapidement les résultats. L'utilisation d'une trousse de capture simultanée de l'exome nucléaire et du génome mitochondrial serait donc un atout.

Selon les experts consultés, les délais pourront varier en fonction de la prise en charge requise. Toutefois, ces experts sont unanimes à reconnaître que les délais actuels de 6 mois pour l'ADNmt sont inacceptables. Les experts consultés suggèrent trois types de prises en charge :

1. Urgence (ex. soins intensifs néonataux) : *RapidOmics* (2 semaines)
2. Semi-urgence (ex. enfant avec malade instable) : ADNmt et panel avec réflexe vers l'exome (délai de 1 à 2 mois)
3. Patient stable avec suspicion : ADNmt en 1^{re} intention, panel nucléaire en 2^e intention, exome en 3^e intention (délai de 1 à 2 mois entre chaque étape)

Les experts soulignent que pour certaines maladies mitochondriales, les délais sont très importants puisqu'une prise en charge est possible (ex. MELAS pour lesquelles un traitement spécifique est disponible).

- **Convivialité des rapports** : Les experts consultés sont d'avis qu'une interface informatique est souhaitable pour consulter les résultats. Pour les envois hors Québec, les experts peuvent visualiser l'étape à laquelle l'analyse de leur échantillon est rendue ainsi que les données brutes du séquençage, ce qui est très apprécié. Certains experts notent toutefois qu'il serait important que les résultats ne soient pas communiqués à des médecins traitants qui n'ont pas l'expertise nécessaire à leur interprétation.
- **Veille scientifique** et mise à jour des rapports relativement à la reclassification des variants : Il est à noter qu'outre l'accès aux banques de données publiques, les grands fournisseurs américains en SNG possèdent des banques de données privées très riches, ce qui leur confère un avantage non négligeable quant à la capacité d'interpréter les variants de signification incertaine.
- **Traçabilité des échantillons** : La traçabilité par rapport au site de consultation clinique, au site de prélèvement, à la région de résidence du patient et aux désignations des laboratoires serait d'intérêt. Certains experts se questionnent également quant aux éléments suivants : les personnes contacts, les rôles et responsabilités des différents intervenants, le type d'échantillon acceptable, et les consentements requis. Des enjeux de logistique relativement au fonctionnement des désignations et à la trajectoire des échantillons ont été soulevés. La trajectoire et le fonctionnement devront être clairement établis et communiqués aux cliniciens.

6.2.2 Planification des besoins, disponibilité des ressources et répercussions sur les interventions subséquentes

Plusieurs experts ont souligné l'importance de planifier adéquatement les besoins en conseil génétique et de s'assurer que les ressources seront accessibles. Certains experts sont d'avis qu'il ne faut pas mettre trop de pression sur le système québécois et qu'un équilibre doit être trouvé avec les envois extérieurs.

Certains experts consultés mentionnent le besoin criant de ressources au niveau du conseil génétique et de la médecine génétique. Les experts consultés sont d'avis que le système n'a pas la capacité de répondre à la demande actuelle. De plus, selon les experts consultés, l'expertise en maladie métabolique est limitée au Québec et la complexité des cas nécessite régulièrement l'implication d'une variété d'experts.

6.2.3 Gestion des demandes d'analyse et de l'accès aux données de séquençage de l'exome

Certains experts consultés estiment qu'il y aura peu d'augmentation de la demande lors du rapatriement si la prescription est limitée aux neurologues, médecins généticiens et ophtalmologistes avec approbation centralisée. Toutefois, certains se questionnent sur le processus d'approbation et se demandent qui sera en mesure de l'effectuer. Il existe peu d'experts dans le domaine au Québec et ceux-ci pourraient être rapidement submergés. Les experts consultés craignent également que certains professionnels soient tentés de faire des demandes eux-mêmes, sans consultation préalable des expertises reconnues, ce qui pourrait faire augmenter la charge associée à la validation des demandes d'analyse. Des experts mentionnent que plusieurs patients sont en attente d'un accès au séquençage de l'exome pour mettre fin à leur odyssée diagnostique et que ceux-ci pourraient faire augmenter la demande concernant le panel des maladies mitochondriales (et d'autres panels également).

Par ailleurs, un processus de prescription du séquençage de l'exome pour les patients qui ont reçu des résultats non concluants de panels dans le passé serait apprécié par les experts consultés.

6.3 Dimensions éthiques, sociales et juridiques

6.3.1 Accès aux données de séquençage de l'exome et divulgation des découvertes fortuites

Comme mentionné précédemment, des demandes d'accès aux données de séquençage de l'exome sont attendues par les experts en cas de résultats négatifs par panel. Dans cette éventualité, les risques et enjeux associés à la découverte potentielle de variants pathogéniques dans des gènes sans association avec le phénotype observé (découvertes fortuites) devront être soigneusement analysés et envisagés lors de l'élaboration des politiques d'accès aux données de séquençage de l'exome, de gestion de l'information et de divulgation des découvertes fortuites.

7 ANALYSES ÉCONOMIQUES

La dimension économique dans le cadre de cette évaluation repose sur une revue rapide de la littérature, une présentation des coûts par échantillon des approches par SNG pour le diagnostic des maladies mitochondriales ainsi qu'une analyse d'impact budgétaire. Une analyse critique des études économiques relevées, notamment quant à la transférabilité de ses résultats au contexte québécois, a été réalisée. Il est à noter qu'étant donné le mandat reçu du MSSS, aucune modélisation de l'efficacité n'a été effectuée par l'INESSS. Enfin, une lecture des différents enjeux qui pourraient avoir une incidence sur la portée des conclusions formulées sur la dimension économique est également présentée.

7.1 Revue de la documentation scientifique

7.1.1 Description de l'étude retenue

La revue de la littérature a permis de sélectionner une seule étude pertinente [Wu *et al.*, 2022]. Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du séquençage pangénomique (WES ± ADNmt⁸, WGS) comparativement aux approches conventionnelles pour le diagnostic des maladies mitochondriales chez les enfants dans la perspective du système de santé australien. Il s'agissait d'une analyse coût-efficacité et coût-bénéfice réalisée à l'aide de deux approches de modélisation. La première approche utilisait un arbre de décision pour modéliser les coûts et les résultats associés au SNG et aux diagnostics conventionnels. La deuxième utilisait une simulation par événements discrets pour incorporer l'hétérogénéité de la maladie et de la pratique clinique.

Les principales caractéristiques et les résultats de cette étude sont présentés dans l'annexe K du document *Annexes complémentaires*. L'évaluation de sa qualité méthodologique est présentée dans l'annexe L du document *Annexes complémentaires*.

7.1.2 Résultats de l'étude retenue

L'analyse des résultats de l'étude de Wu et ses collaborateurs [2022] suggère que le séquençage pangénomique est une approche efficace pour le diagnostic des maladies mitochondriales comparativement aux approches de diagnostic conventionnel. Le ratio coût-efficacité incrémental (RCEI) selon les deux approches de modélisation suggère que le WGS en première intention est, par rapport au parcours diagnostique conventionnel, une stratégie dominante permettant d'augmenter le nombre de diagnostics définitifs de 11 % à 14 %, et ce, à des coûts moins élevés de 1 997 à 8 823 \$ australiens (soit 2 142 à 9 467 \$ canadiens, le taux de conversion en dollars canadiens

⁸ WES ± ADNmt : séquençage de l'exome, suivi ou non de celui de l'ADNmt, dépendamment du résultat de l'analyse du WES.

étant celui de 2024⁹). Le WES ± ADMmt est également dominant comparativement au parcours diagnostique conventionnel. Il permet d'augmenter le nombre de diagnostics définitifs de 6 %, et ce, à des coûts moins élevés de 2 348 \$ australiens (soit 2 516 \$ canadiens de 2024).

Par ailleurs, le WGS en première intention ne serait pas efficient comparativement au WES ± ADMmt. Le RCEI de 6 945 \$ (7 453 \$ convertis en dollars canadiens de 2024) par diagnostic définitif additionnel est supérieur à la propension à payer de 3 863 \$ australiens (4 140 \$ en dollars canadiens de 2024) par diagnostic additionnel estimé par les auteurs grâce aux données de l'étude DCE (*Discrete choice experiment*) réalisée auprès de 820 membres du public australien [Goranitis *et al.*, 2021].

Enfin, les résultats des deux approches révèlent un bénéfice monétaire net positif du séquençage génomique par rapport au parcours diagnostique conventionnel, soit de 7 887 à 14 713 \$ (8 464 \$ à 15 789 \$ convertis en dollars canadiens de 2024).

Les analyses de sensibilités (déterministes, probabilistes et de scénario) réalisées en modifiant les variables (coûts, rendements diagnostiques) et les hypothèses ont montré que le WGS demeure une option efficiente comparativement au WES ± ADNmt et au diagnostic conventionnel.

7.1.3 Limites et faiblesses

La qualité de l'étude de Wu et ses collaborateurs [2022] a été jugée globalement bonne. Sa principale limite concerne la validité externe, c'est-à-dire la généralisation et la transférabilité des résultats au contexte clinique québécois (annexe L du document *Annexes complémentaires*). En effet, certains paramètres importants concernant la trajectoire des soins ainsi que des coûts associés aux tests, au diagnostic, à la prise en charge à la suite d'un diagnostic positif ainsi qu'au suivi, qui varient tous de façon significative d'un système de santé à l'autre, pourraient être différents de ceux du contexte québécois.

7.2 Coûts des approches de SNG ciblées et pangénomiques pour le diagnostic des maladies mitochondriales au Québec

Plusieurs analyses de SNG par panels ciblés ou par panels virtuels réalisées à partir des données de séquençage de l'ADNmt et de l'ADN nucléaires étaient encore récemment envoyées hors Québec. Au cours de l'année fiscale 2022-2023, 291 analyses ont été envoyées hors Québec pour un coût total de 358 125 \$, soit une moyenne de 1 231 \$ par analyse. Il est à noter que ces envois sont censés être totalement rapatriés au 1^{er} avril 2024.

⁹ Les ratios coût-efficacité incrémentaux ont été convertis en dollars canadiens de 2024 selon la parité du pouvoir d'achat par l'outil de conversion de l'OCDE (OCDE [2024], Parités de pouvoir d'achat [PPA] [indicateur]. doi: 10.1787/c0bc06ba-fr [consulté le 20 mars 2024]) et ajusté à l'inflation selon la feuille de calcul de l'inflation de la Banque du Canada (<https://www.banqueducanada.ca/taux/renseignements-complementaires/feuille-de-calcul-de-linflation/>).

Au Québec, dans le contexte des maladies liées à l'ADN mitochondrial, un code correspondant à une analyse réalisée par SNG (55256 – Maladie mitochondriale, ADNmt [SNG]) est inscrit au *Répertoire*. Sa valeur pondérée est de 746 (technique et interprétation). Un code correspondant à une analyse réalisée par séquençage pangénomique (75020 – Séquençage de l'exome germlinal pour l'investigation des maladies génétiques) est également inscrit au *Répertoire*. Dans le contexte de maladies mitochondriales, cette analyse permet la réalisation de panels virtuels de gènes nucléaires. Sa valeur pondérée (technique seulement) est de 408 et basée sur le séquençage de 64 échantillons sur une *flowcell*¹⁰ S2 du NovaSeq 6000. Celle de l'interprétation varie en fonction du nombre de gènes analysés et est généralement comprise entre 218 et 268. Toutefois, l'INESSS estime que si la trousse S4 de NovaSeq 6000 et, plus particulièrement, les trousse 10B et 25B de NovaSeq X Plus venaient à être les plus utilisées, cela aurait pour conséquence de réduire cette VP technique tout en présentant une qualité de séquençage comparable ([tableau 3](#)). Selon le CQGC, une trousse permettant la capture simultanée de l'ADN mitochondrial lors du séquençage de l'exome germlinal est en cours de validation. Les valeurs pondérées (technique seulement) augmenteraient d'environ 20 ([tableau 3](#)).

Actuellement, aucun code correspondant au WGS n'est inscrit au *Répertoire*. Les VP préliminaires approximatives soumises par le CQGC sont de 986 pour 18 génomes par *flowcell* 10B et de 741 pour 45 génomes par *flowcell* de 25B avec le NovaSeq X Plus. Selon le CQGC, ces VP sont basées sur l'obtention d'une profondeur de lecture moyenne de 45X à 50X par échantillon.

Tableau 3 Coûts par échantillon des approches pangénomiques (WES et WGS) au CQGC (technique seulement) pour le diagnostic des maladies mitochondriales

SÉQUENCEUR	FORMAT « FLOWCELL »	NOMBRE DE GÈNES	NOMBRE DE KB SÉQUENCÉS	NOMBRE D'ÉCHANTILLONS PAR LOT	COÛT PAR ÉCHANTILLON*
Valeur pondérée du séquençage de l'exome germlinal (Roche KAPA HyperExome)					
NovaSeq 6000	S2	~20 000	43 000	64	441 \$
NovaSeq 6000	S4	~20 000	43 000	160	314 \$
NovaSeq X Plus	10B	~20 000	43 000	144	256 \$
NovaSeq X Plus	10B	~20 000	43 000	160	243 \$
NovaSeq X Plus	25B	~20 000	43 000	376	224 \$
Valeur pondérée du séquençage de l'exome germlinal (Roche KAPA HyperExome), y compris la capture de l'ADN mitochondrial					
NovaSeq 6000	S2	~20 000	43 000	64	458 \$
NovaSeq 6000	S4	~20 000	43 000	160	332 \$
NovaSeq X Plus	10B	~20 000	43 000	144	274 \$
NovaSeq X Plus	10B	~20 000	43 000	160	260 \$

¹⁰ Une *flowcell* (parfois traduit par cellule de flux) est une lame de verre creuse comportant un ou plusieurs canaux (*lanes*) et revêtue d'oligonucléotides complémentaires aux adaptateurs de séquençage, de sorte que des fragments d'ADN simple-brin liés à l'adaptateur peuvent se fixer par hybridation [Piro, 2020].

SÉQUENCEUR	FORMAT « FLOWCELL »	NOMBRE DE GÈNES	NOMBRE DE KB SÉQUENCÉS	NOMBRE D'ÉCHANTILLONS PAR LOT	COÛT PAR ÉCHANTILLON*
NovaSeq X Plus	25B	~20 000	43 000	376	241 \$
Valeur pondérée du séquençage du génome (Illumina PCR-Free Tagmentation)					
NovaSeq X Plus	10B	s. o.	3 200 000	18	986 \$
NovaSeq X Plus	25B	s. o.	3 200 000	45	741 \$

Source : Données partagées par le CQGC

* Technique seulement. La valeur de l'interprétation des variants n'est pas incluse dans les coûts. Celle-ci peut varier en fonction du nombre de gènes analysés et est généralement comprise entre 218 et 268.

7.3 Impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire a été réalisée. Celle-ci prend en considération les coûts liés à l'introduction au *Répertoire* d'un WES avec capture de l'ADN mitochondrial ou WGS pour le diagnostic des maladies mitochondriales. Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système public de soins de santé québécois. L'analyse présente le différentiel des coûts entre les deux scénarios suivants :

- 1) Scénario *Statu quo* dans lequel les analyses (55256 – Maladie mitochondriale, ADNmt [SNG]) et (75020 – Séquençage de l'exome germlinal pour l'investigation des maladies génétiques) continueraient d'être réalisées de façon indépendante;
- 2) Nouveau scénario : le WES avec capture de l'ADN mitochondrial ou le WGS sont inscrits au Répertoire.

L'information qui a permis d'effectuer l'analyse d'impact budgétaire a été obtenue de diverses sources, y compris les données médico-administratives et la consultation d'experts impliqués dans la réalisation de ces analyses et dans la prise en charge de patients concernés.

Les principales hypothèses émises pour les fins de l'analyse sont étayées ci-dessous :

- **Volumétrie :** selon les données CentraLab, environ 154 analyses de l'ADNmt sont réalisées annuellement au Québec. Selon le demandeur, 355 analyses par panels virtuels seraient réalisées à partir du WES. De plus, environ 300 analyses envoyées hors Québec seraient complètement rapatriées dès le 1^{er} avril 2024. En tenant compte d'une augmentation annuelle de 1,3 % par année observée au cours des 5 dernières années, il est prévu que 850, 861 et 872 analyses par SNG pour le diagnostic des maladies mitochondriales seraient réalisées au cours des trois prochaines années à partir de l'année financière 2024-2025.
- **Pour le scénario *statu quo* :**
 - En accord avec les tendances observées, le WES serait réalisé pour 70 % des analyses, ce qui correspond à 595, 603 et 610 analyses au cours des trois prochaines années.

- Le SNG de l'ADNmt serait réalisé pour 30 % des analyses, ce qui équivaut à 255, 257 et 262 analyses au cours des trois prochaines années.
- La VP du WES est basée sur le séquenceur NovaSeq 6000 à l'aide d'une *flowcell* S2 pouvant séquencer 64 échantillons, et est estimée à 659, soit 441 pour la technique ([tableau 4](#)) et 218 pour l'interprétation (code 55360).
- La VP du SNG de l'ADNmt est de 746 (code 55256), y compris la technique et l'interprétation.

- **Nouveau scénario :**

- 1) **La technique utilisée est le WES avec capture simultanée de l'ADNmt**

- En posant comme hypothèse que le WES avec capture de l'ADN mitochondrial remplacerait totalement le WES et le SNG de l'ADNmt, son volume serait équivalent à celui des analyses totales, soit 850, 861 et 872 réalisées au cours des trois prochaines années.
- La VP du WES est basée sur le séquenceur NovaSeq 6000 à l'aide d'une *flowcell* S2 pouvant séquencer 64 échantillons, et est estimée à 676, soit 458 pour la technique ([tableau 4](#)) et 218 pour l'interprétation (code 55360).

- 2) **La technique utilisée est le WGS**

- En posant l'hypothèse que le WGS remplacerait aussi totalement le WES et le SNG de l'ADNmt, son volume serait équivalent à celui des analyses totales, soit 850,860 et 872 réalisées au cours des trois prochaines années.
- La valeur pondérée (technique seulement) du WGS, telle que proposée par le CQGC pour une couverture de 45X avec le Nova Seq X Plus, est de 741 pour 45 génomes par *flowcell* 25B. Il est prévu que le coût de l'interprétation serait équivalent à celui du WES, soit de 218 (code 55360). La VP totale serait de 959.

- **Éléments non considérés :**

Les coûts associés aux outils et licences de bio-informatique ainsi qu'à la gestion et à l'archivage des données de séquençage n'ont pas été considérés étant donné que les infrastructures à mobiliser pour les activités du RQDM ne sont pas encore déterminées. Ces coûts devront toutefois être pris en compte lorsque les infrastructures seront définies, puisqu'ils ont le potentiel d'engendrer un impact financier significatif en fonction, entre autres, de l'approche analytique préconisée et de la quantité de données générées par analyse. La capacité accrue du WGS à détecter les VNC et les VS et à analyser les régions répétées nécessite également l'utilisation d'outils bio-informatiques supplémentaires dont les coûts devront être considérés.

Tableau 4 Impact budgétaire du WES avec capture de l'ADNmt comparativement au *statu quo* (WES ± ADNmt) pour le diagnostic moléculaire des maladies mitochondriales au Québec

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario <i>statu quo</i> : Séquençage WES ± ADNmt				
Nombre total d'analyses	850	861	872	2 583
Analyses WES	595	603	610	1 808
Coûts WES	392 105 \$	397 179 \$	402 254 \$	1 191 538 \$
Analyses ADNmt	255	258	262	775
Coûts ADNmt	190 230 \$	192 692 \$	195 154 \$	578 075 \$
Coûts totaux <i>statu quo</i>	582 335 \$	589 871 \$	597 407 \$	1 769 613 \$
Nouveau scénario : Séquençage WES avec capture de l'ADNmt				
Nombre d'analyses	850	861	872	2583
Coûts totaux WES avec capture de l'ADNmt	574 600 \$	582 036 \$	589 472 \$	1 746 108 \$
Impact net [*]	(7 735) \$	(7 835) \$	(7 935) \$	(23 505) \$
Analyses de sensibilité [†]	Sur 3 ans, économies les plus faibles			(21 155) \$
	Sur 3 ans, économies les plus élevées			(191 659) \$

ADNmt : Séquençage de l'ADN mitochondrial; WES : Séquençage de l'exome; * L'impact net correspond au différentiel du scénario « Séquençage WGS » et du scénario « Séquençage WES ± ADNmt ».

[†] Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour, notamment, évaluer l'impact de la variation des valeurs pondérées et du nombre d'analyses.

Selon les hypothèses retenues, comparativement au *statu quo* (WES ± ADNmt), l'utilisation du WES avec capture de l'ADNmt dans le contexte de suspicion de maladies mitochondriales pourrait engendrer des économies de 23 500 \$ au cours des trois premières années. Les analyses de sensibilité montrent que ces économies pourraient varier de 21 155 \$ (si le nombre d'analyses totales diminuait de 10 %) à 191 700 \$ (si la VP du WES et du WES avec capture de l'ADNmt atteignait 442 et 459, respectivement).

Tableau 5 Impact budgétaire du WGS comparativement au statu quo (WES ± ADNmt) pour le diagnostic moléculaire des maladies mitochondriales au Québec

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario statu quo : Séquençage WES ± ADNmt)				
Nombre total d'analyses	850	861	872	2 583
Analyses WES	595	603	610	1 808
Coûts WES	392 105 \$	397 179 \$	402 254 \$	1 191 538 \$
Analyses ADNmt	255	258	262	775
Coûts ADNmt	190 230 \$	192 692 \$	195 154 \$	578 075 \$
Coûts totaux statu quo	582 335 \$	589 871 \$	597 407 \$	1 769 613 \$
Nouveau scénario : Séquençage WGS				
Nombre d'analyses	850	861	872	2 583
Coûts totaux SNG génome	815 150 \$	825 699 \$	836 248 \$	2 477 097 \$
Impact net*	232 815 \$	235 828 \$	238 841 \$	707 484 \$
Analyses de sensibilité†	Sur 3 ans, coûts les plus faibles			636 735 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés			1 340 319 \$

ADNmt : Séquençage de l'ADN mitochondrial; ES : Séquençage de l'exome; GS : Séquençage du génome.

* L'impact net correspond au différentiel du scénario « Séquençage WGS » et du scénario « Séquençage WES ± ADNmt ».

† Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour, notamment, évaluer l'impact de la variation des valeurs pondérées et du nombre d'analyses.

Selon les hypothèses retenues, comparativement au *statu quo* (WES ± ADNmt), l'utilisation du WGS dans le contexte de suspicion de maladies mitochondriales pourrait faire augmenter les dépenses de 707 484 \$ au cours des trois premières années. Les analyses de sensibilité montrent que ces augmentations de dépenses pourraient varier de 636 735 \$ (si le nombre d'analyses totales diminuait de 10 %) à 1,3 M\$ (si la VP du WGS atteignait 1 204).

7.4 Enjeux économiques

L'INESSS n'est pas en mesure de statuer sur l'efficience du séquençage pangénomique pour le diagnostic des maladies mitochondriales au Québec, étant donné qu'aucune évaluation économique n'a été réalisée dans ce contexte. De plus, la seule étude retenue ayant évalué l'efficience du séquençage pangénomique (WES ± ADNmt et WGS) comparativement aux approches conventionnelles chez les enfants, réalisée dans le contexte australien, a été jugée de bonne qualité, mais non transférable au contexte québécois.

Par ailleurs, en raison de la difficulté d'évaluer avec certitude le nombre d'analyses prévues et les coûts des outils bio-informatiques (licences, archivage des données), l'estimation de l'impact budgétaire du passage du *Statu quo* (WES ± ADNmt) au WES avec capture de l'ADNmt ou au WGS demeure incertaine. Cependant, bien qu'incertains, ces résultats laissent présager que le WES avec capture de l'ADNmt serait vraisemblablement l'option la plus abordable.

CONCLUSION

Les constats et conclusions du présent rapport sont fondés sur une revue rapide de la littérature scientifique et grise de même que sur les données contextuelles et les savoirs expérientiels recueillis. La démarche consiste en une analyse sommaire des risques pour guider la décision ministérielle dans le rapatriement du panel de gènes nucléaires destiné au diagnostic moléculaire des maladies mitochondriales.

Dans le cadre du présent exercice, aucune préoccupation importante n'a été relevée à cet égard et l'information recueillie soutient la pertinence de rapatrier ces analyses. Toutefois, des incertitudes liées à la disponibilité des ressources, au choix de l'approche analytique et à l'organisation des services nécessaires à la réalisation de cette démarche au Québec ont été mises en lumière et devraient être explorées pour assurer une implantation optimale. Les conclusions sur les économies potentielles annoncées incitent également à la prudence, mais l'utilisation éventuelle d'une trousse de capture simultanée de l'exome nucléaire et du génome mitochondrial pourrait améliorer l'efficience.

RÉFÉRENCES

- Alston CL, Stenton SL, Hudson G, Prokisch H, Taylor RW. The genetics of mitochondrial disease: dissecting mitochondrial pathology using multi-omic pipelines. *The Journal of Pathology* 2021;254(4):430-42.
- Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire (ANPGN). Stratégie d'exploration de l'ADN mitochondrial par séquençage haut débit. 2016.
- Blakely EL, Mitchell AL, Fisher N, Meunier B, Nijtmans LG, Schaefer AM, et al. A mitochondrial cytochrome b mutation causing severe respiratory chain enzyme deficiency in humans and yeast. *The FEBS Journal* 2005;272(14):3583-92.
- Chi CS. Diagnostic approach in infants and children with mitochondrial diseases. *Pediatr neonatol* 2015;56(1):7-18.
- Davis RL, Liang C, Sue CM. Chapter 10 - Mitochondrial diseases. Dans : Geschwind DH, Paulson HL, Klein C, réd. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier; 2018 125- : 41. Disponible à : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444632333000105>.
- Franco M, Pickett SJ, Fleischmann Z, Khrapko M, Cote-L'Heureux A, Aidlen D, et al. Dynamics of the most common pathogenic mtDNA variant m. 3243A> G demonstrate frequency-dependency in blood and positive selection in the germline. *Human Molecular Genetics* 2022;31(23):4075-86.
- Goranitis I, Best S, Stark Z, Boughtwood T, Christodoulou J. The value of genomic sequencing in complex pediatric neurological disorders: a discrete choice experiment. *Genet Med* 2021;23(1):155-62.
- Grady JP, Pickett SJ, Ng YS, Alston CL, Blakely EL, Hardy SA, et al. mt DNA heteroplasmy level and copy number indicate disease burden in m. 3243A> G mitochondrial disease. *EMBO molecular medicine* 2018;10(6):e8262.
- Hardy SA, Blakely EL, Purvis AI, Rocha MC, Ahmed S, Falkous G, et al. Pathogenic mtDNA mutations causing mitochondrial myopathy: The need for muscle biopsy. *Neurology Genetics* 2016;2(4):e82.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Analyse de l'ADN mitochondrial et des complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale. Avis d'évaluation. Québec, Qc : INESSS; 2014. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Decembre_2014/INESSS_Avis_Ministre_analyses_bio_med_dec_2014_9.pdf.
- Klopstock T, Priglinger C, Yilmaz A, Kornblum C, Distelmaier F, Prokisch H. Mitochondrial Disorders. *Dtsch Arztebl Int* 2021;118(44):741-8.
- Kremer LS, Bader DM, Mertes C, Kopajtich R, Pichler G, Iuso A, et al. Genetic diagnosis of Mendelian disorders via RNA sequencing. *Nature Communications* 2017;8(1):15824.

- Mahmud S, Biswas S, Afrose S, Mita MA, Hasan MR, Shimu MS, et al. Use of Next-Generation Sequencing for Identifying Mitochondrial Disorders. *Current Issues in Molecular Biology* 2022;44(3):1127-48.
- Malicdan MCV, Vilboux T, Ben-Zeev B, Guo J, Eliyahu A, Pode-Shakked B, et al. A novel inborn error of the coenzyme Q10 biosynthesis pathway: cerebellar ataxia and static encephalomyopathy due to COQ5 C-methyltransferase deficiency. *Hum Mutat* 2018;39(1):69-79.
- Mavraki E, Labrum R, Sergeant K, Alston CL, Woodward C, Smith C, et al. Genetic testing for mitochondrial disease: the United Kingdom best practice guidelines. *European Journal of Human Genetics* 2023;31(2):148-63.
- Mavraki EL, R.; Sergeant, K.; Alston, C.L.; Woodward, C.; Smith, C.; Watson, E.L.; Polke, J.; Taylor, R.W., Fratter, C. Best practice guidelines for the molecular diagnosis of mitochondrial disease. 2020.
- McCormick EM, Lott MT, Dulik MC, Shen L, Attimonelli M, Vitale O, et al. Specifications of the ACMG/AMP standards and guidelines for mitochondrial DNA variant interpretation. *Hum Mutat* 2020;41(12):2028-57.
- Muraresku CC, McCormick EM, Falk MJ. Mitochondrial Disease: Advances in clinical diagnosis, management, therapeutic development, and preventative strategies. *Curr* 2018;6(2):62-72.
- National Health Services (NHS). National Genomic Test Directory for Rare and Inherited Disease. Angleterre, UK : NHS; 2024. Disponible à : <https://www.england.nhs.uk/publication/national-genomic-test-directories/>.
- Ng YS, Bindoff LA, Gorman GS, Klopstock T, Kornblum C, Mancuso M, et al. Mitochondrial disease in adults: recent advances and future promise. *Lancet Neurol* 2021;20(7):573-84.
- Ng YS et McFarland R. Chapter 23 - Mitochondrial encephalomyopathy. Dans : Younger DS, réd. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier; 2023 : 563-85. Disponible à : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978032398818600025X>.
- Paiva Coelho M, Martins E, Vilarinho L. Diagnosis, management, and follow-up of mitochondrial disorders in childhood: a personalized medicine in the new era of genome sequence. *European Journal of Pediatrics* 2019;178(1):21-32.
- Parikh S, Goldstein A, Karaa A, Koenig MK, Anselm I, Brunel-Guitton C, et al. Patient care standards for primary mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med* 2017;19(12)
- Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, Scaglia F, Enns GM, Saneto R, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med* 2015;17(9):689-701.
- Piro RM. Chapter 7 - Sequencing technologies for epigenetics: From basics to applications. Dans : Kabelitz D et Bhat J, réd. *Epigenetics of the Immune System*. Academic Press; 2020 161-83 :. Disponible à : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128179642000071>.

- Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG). Les préindications et leur mise en place, Maladies mitochondriales. 2024. Disponible à : <https://pfm2025.aviesan.fr/professionnels/preindications-et-mise-en-place/maladies-mitochondriales/>.
- Platt J, Cox R, Enns GM. Points to consider in the clinical use of NGS panels for mitochondrial disease: an analysis of gene inclusion and consent forms. *J Genet Couns* 2014;23(4):594-603.
- Shen L, McCormick EM, Murarescu CC, Falk MJ, Gai X. Clinical Bioinformatics in Precise Diagnosis of Mitochondrial Disease. *Clin Lab Med* 2020;40(2):149-61.
- Stenton SL et Prokisch H. Genetics of mitochondrial diseases: Identifying mutations to help diagnosis. *EBioMedicine* 2020;56:102784.
- Tamiya G, Makino S, Hayashi M, Abe A, Numakura C, Ueki M, et al. A mutation of COX6A1 causes a recessive axonal or mixed form of Charcot-Marie-Tooth disease. *The American Journal of Human Genetics* 2014;95(3):294-300.
- Tan J, Wagner M, Stenton SL, Strom TM, Wortmann SB, Prokisch H, et al. Lifetime risk of autosomal recessive mitochondrial disorders calculated from genetic databases. *EBioMedicine* 2020;54:102730.
- Taylor RW et Turnbull DM. Mitochondrial DNA mutations in human disease. *Nature Reviews Genetics* 2005;6(5):389-402.
- Thompson K, Collier JJ, Glasgow RIC, Robertson FM, Pyle A, Blakely EL, et al. Recent advances in understanding the molecular genetic basis of mitochondrial disease. *J Inherit Metab Dis* 2020;43(1):36-50.
- Watson E, Davis R, Sue CM. New diagnostic pathways for mitochondrial disease. *Journal of Translational Genetics and Genomics* 2020;4(3):188-202.
- Witters P, Saada A, Honzik T, Tesarova M, Kleinle S, Horvath R, et al. Revisiting mitochondrial diagnostic criteria in the new era of genomics. *Genet Med* 2018;20(4):444-51.
- Wu Y, Balasubramaniam S, Rius R, Thorburn DR, Christodoulou J, Goranitis I. Genomic sequencing for the diagnosis of childhood mitochondrial disorders: a health economic evaluation. *European Journal of Human Genetics* 2022;30(5):577-86.

**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

