

## ÉTAT DES CONNAISSANCES

Panels de la déficience intellectuelle et  
du retard global du développement 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





# Panels de la déficience intellectuelle et du retard global du développement par séquençage de nouvelle génération

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

## *Rédaction*

Julie Nieminen  
Simon Bélanger

## *Collaboration*

Catherine Gravel

## *Coordination scientifique*

Éric Potvin  
Patrick Dufort  
Cédric Jehanno

## *Direction*

Sylvie Bouchard





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

### **Membres de l'équipe de projet**

#### **Auteure et auteur principaux**

Julie Nieminen, Ph. D.  
Simon Bélanger, M. Sc., M.B.A.

#### **Collaboratrice interne**

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

#### **Coordonnateurs scientifiques**

Éric Potvin, Ph. D.  
Patrick Dufort, M.A.  
Cédric Jehanno, B. Sc., M.B.A. (jusqu'au 17 février 2022)

#### **Directrice**

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

#### **Repérage de l'information scientifique**

Renaud Lussier, M.S.I., Ph. D.  
Bin Chen, *tech. doc.*

#### **Soutien administratif**

Christine Lemire

---

#### **Équipe de l'édition**

Hélène St-Hilaire  
Nathalie Vanier

#### **Sous la coordination de**

Catherine Olivier, Ph. D.

#### **Avec la collaboration de**

Gilles Bordage, révision linguistique  
Mark A. Wickens, traduction

---

### **Dépôt légal**

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2023  
ISBN 978-2-550-93960-3 (PDF)

Tous droits réservés  
© Gouvernement du Québec, 2023

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Panels de la déficience intellectuelle et du retard global du développement par séquençage de nouvelle génération - Rapport d'évaluation sur le rapatriement d'une analyse réalisée hors Québec rédigé par Julie Nieminen et Simon Bélanger. Québec, Qc : INESSS; 2023. 28 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 (en ordre alphabétique) :

**D<sup>re</sup> Daniela Cristina Buhas**, généticienne, Centre universitaire de santé McGill (CUSM), Hôpital de Montréal pour enfants

**D<sup>re</sup> Cécile Cieuta-Walti**, neurologue, CHU de Sherbrooke

**M<sup>me</sup> Khadijé Jizi**, conseillère en génétique certifiée, CHU Sainte-Justine

**M<sup>me</sup> 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**

Ce rapport est produit par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) qui assume l'entière responsabilité de sa forme et de son contenu définitifs.

# TABLE DES MATIÈRES

|                                                                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| RÉSUMÉ.....                                                                                                          | I   |
| SUMMARY.....                                                                                                         | IV  |
| SIGLES ET ACRONYMES .....                                                                                            | VII |
| 1 MISE EN CONTEXTE ET MANDAT .....                                                                                   | 1   |
| 2 MÉTHODE .....                                                                                                      | 2   |
| 3 ANALYSE ÉVALUÉE.....                                                                                               | 3   |
| 3.1 Demandeur et laboratoires désignés.....                                                                          | 3   |
| 3.2 Nom et objectif de l'analyse .....                                                                               | 3   |
| 3.3 Méthode analytique proposée.....                                                                                 | 3   |
| 4 CONTEXTE CLINIQUE .....                                                                                            | 4   |
| 4.1 Brève description de la maladie .....                                                                            | 4   |
| 4.1.1 Déficience intellectuelle .....                                                                                | 4   |
| 4.1.2 Retard global du développement .....                                                                           | 4   |
| 4.1.3 Prévalence, étiologie et diagnostic de la DI/RGD .....                                                         | 5   |
| 4.2 Population ciblée .....                                                                                          | 5   |
| 4.2.1 Indications et critères cliniques .....                                                                        | 5   |
| 4.2.2 Exclusions .....                                                                                               | 6   |
| 4.3 Algorithme clinique proposé.....                                                                                 | 7   |
| 4.3.1 Analyse en trio .....                                                                                          | 7   |
| 4.3.2 Prise en charge des cas avec un résultat négatif .....                                                         | 8   |
| 4.3.3 Interprétation des variants .....                                                                              | 10  |
| 4.3.4 Logistique et trajectoire des demandes d'analyse .....                                                         | 10  |
| 5 VALIDITÉ CLINIQUE.....                                                                                             | 11  |
| 5.1 Validité clinique des gènes sélectionnés .....                                                                   | 11  |
| 5.2 Rendement diagnostique .....                                                                                     | 11  |
| 6 UTILITÉ CLINIQUE .....                                                                                             | 13  |
| 6.1 Perspective du demandeur .....                                                                                   | 13  |
| 6.2 Positionnement international sur l'analyse de panels par SNG dans la prise en charge des conditions visées ..... | 13  |
| 7 CONSIDÉRATIONS D'IMPLANTATION .....                                                                                | 16  |
| 7.1 Volet clinique .....                                                                                             | 16  |
| 7.1.1 Indications et critères cliniques/paracliniques.....                                                           | 16  |
| 7.1.2 Exclusions .....                                                                                               | 16  |
| 7.1.3 Algorithme clinique proposé.....                                                                               | 16  |

|       |                                                                                                                   |    |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 7.1.4 | Accès au panel pour les patients déjà diagnostiqués par d'autres méthodes.....                                    | 17 |
| 7.2   | Volet organisationnel .....                                                                                       | 17 |
| 7.2.1 | Qualité du service offert au Québec.....                                                                          | 17 |
| 7.2.2 | Spécialistes identifiés pour prescrire le test.....                                                               | 18 |
| 7.2.3 | Planification des besoins, disponibilité des ressources et répercussions sur les interventions subséquentes ..... | 18 |
| 7.3   | Dimensions éthiques, sociales et juridiques .....                                                                 | 19 |
| 7.3.1 | Divulgence des variants de signification incertaine des découvertes fortuites.....                                | 19 |
| 7.3.2 | Accès aux données de séquençage de l'exome.....                                                                   | 19 |
| 7.3.3 | Trajectoire de soins et répercussions sur le patient et sa famille .....                                          | 20 |
| 8     | ANALYSES ÉCONOMIQUES.....                                                                                         | 21 |
| 8.1   | Revue de la documentation scientifique .....                                                                      | 21 |
| 8.1.1 | Résultats .....                                                                                                   | 22 |
| 8.1.2 | Limites et faiblesses des études .....                                                                            | 23 |
| 8.2   | Impact budgétaire.....                                                                                            | 23 |
|       | CONCLUSIONS.....                                                                                                  | 26 |
|       | RÉFÉRENCES.....                                                                                                   | 27 |

## LISTE DES TABLEAUX

|           |                                                                                                                                                               |    |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1 | Principaux critères cliniques pour l'analyse moléculaire par panel virtuel de la DI/RGD .....                                                                 | 6  |
| Tableau 2 | Bilan préalable nécessaire pour approuver l'analyse moléculaire par panel virtuel de la DI/RGD.....                                                           | 7  |
| Tableau 3 | Rendement diagnostique des analyses par SNG de certains troubles neurodéveloppementaux.....                                                                   | 12 |
| Tableau 4 | Ratio coût-efficacité incrémental des différentes stratégies diagnostiques pour la DI .....                                                                   | 22 |
| Tableau 5 | Impact budgétaire de l'introduction au <i>Répertoire</i> de panels de gènes associés à la déficience intellectuelle et au retard global de développement..... | 24 |

## LISTE DES FIGURES

|          |                                                                                                                            |   |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Figure 1 | Algorithme clinique proposé pour l'investigation de la déficience intellectuelle et du retard global du développement..... | 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 de telles 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, sous la gouvernance du Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM), de rapatrier rapidement plusieurs analyses effectuées par séquençage de nouvelle génération (SNG). Le déploiement de ce vaste projet entraîne indubitablement des possibilités et des risques relativement à l'offre de services globale et impose une réflexion à cet égard.

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 par SNG destinés à l'identification de causes moléculaires de la déficience intellectuelle ou du retard global du développement.

## Méthode

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 l'identification de causes moléculaires de la déficience intellectuelle ou du retard global du développement 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.

## Contextes cliniques et analyses proposées

La déficience intellectuelle (DI) et le retard global du développement (RGD) constituent un groupe de maladies hétérogènes qui sont le plus souvent acquises mais qui peuvent être héréditaires. La DI se caractérise par un déficit significatif des fonctions intellectuelles et des comportements adaptatifs qui apparaît avant l'âge de 18 ans. Le RGD est quant à lui un diagnostic temporaire réservé aux enfants de moins de 5 ans qui présentent des limitations significatives dans leur développement. La DI/RGD entraîne des limitations dans plusieurs aspects de la vie quotidienne et sociale. Étant donné son hétérogénéité phénotypique, le diagnostic et l'établissement de son étiologie sont

difficiles. Afin d'offrir plus d'information aux patients et à leurs proches, pour faciliter l'accès à différentes ressources spécialisées ou encore pour soutenir une prise de décision éclairée lors de la planification familiale ou concernant la poursuite ou non d'une grossesse en cours, les causes moléculaires de la DI ou du RGD doivent être recherchées. Ainsi, le demandeur propose le déploiement d'une offre de services comportant un panel virtuel de gènes associés à la DI/RGD analysé à partir des données de séquençage de l'exome.

### **Validité et utilité clinique**

En génétique héréditaire, la validité clinique d'un panel multigénique analysé par séquençage est, entre autres, déterminée par l'association des gènes du panel à la maladie ciblée. Le panel devrait donc inclure tous les gènes pour lesquels des variants ont été clairement reconnus responsables de la maladie (variants pathogéniques). Le panel proposé comprend essentiellement les gènes identifiés par l'initiative Panel App pour la DI/RGD (2 677 gènes). Sur la base des données disponibles, le rendement diagnostique des analyses proposées se situerait entre 11 et 56 %. Peu de traitements sont disponibles pour la DI et le RGD, le panel de gènes est donc principalement à visées diagnostique et pronostique. L'identification d'une cause génétique pour des cas pédiatriques sévères servira également à l'offre de service de diagnostic prénatal.

Six documents publiés par des sociétés savantes ont permis d'étayer l'utilité clinique de l'analyse par SNG dans l'investigation diagnostique de la DI/RGD. On retient que le séquençage de panels de gènes ou de l'exome joue un rôle critique dans le diagnostic de la DI et du RGD. Il peut avoir un effet psychologique important en mettant fin à l'errance diagnostique.

### **Considérations d'implantation**

Les renseignements issus de la littérature et de la consultation des experts convergent sur le fait que les tests génétiques doivent être priorisés sur la base d'une combinaison de données relatives à la présentation et à l'examen cliniques et aux antécédents familiaux. À cet égard, pour soutenir le déploiement de cette offre de services et le recours optimal à ces analyses, un algorithme clinique est présenté. Une consultation en génétique médicale ou en neurologie pédiatrique est préalable à l'analyse. À la lumière des consultations réalisées, l'offre de services relative au diagnostic moléculaire de la DI/RGD apparaît globalement en accord avec les besoins. Néanmoins, des experts sont d'avis qu'il est important de procéder par étapes lors du diagnostic pour éviter des excès de prescription tout en assurant l'accès pour les patients dont la présentation clinique est évocatrice.

Lors des consultations, des préoccupations d'ordre plus générique et non spécifiquement applicables aux panels DI et RGD ont également été relevées. Certains experts sont d'avis que la qualité du service de diagnostic moléculaire de même que le temps de réponse devront être comparables à ceux actuellement offerts par les laboratoires externes et être uniformes dans toute la province. Des préoccupations font référence à l'importance d'élaborer des politiques claires sur la gestion et la divulgation des variants

de signification incertaine, sur l'accès aux données de séquençage de l'exome advenant un résultat négatif par panel et sur la divulgation des découvertes fortuites ou secondaires. En effet, selon l'exhaustivité de la méthode analytique employée, il existe un risque de découvrir des variants incertains ou inattendus qui peuvent complexifier le conseil génétique.

### **Analyse économique**

Bien qu'aucune évaluation économique n'ait été effectuée en contexte québécois, les résultats issus d'évaluations réalisées dans d'autres juridictions laissent présager que le séquençage de l'exome complet, utilisé en réflexe aux tests diagnostiques standards ou tôt dans le parcours diagnostique en combinaison avec l'hybridation génomique comparative, serait efficient.

Selon les hypothèses retenues, l'introduction au *Répertoire* de panels virtuels de gènes associés à la DI et au RGD pourrait générer des économies de près de 900 k\$ au cours des trois premières années afin de desservir les patients de l'ensemble du Québec.

### **Conclusions**

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 des panels de gènes destinés au diagnostic moléculaire de la DI et du RGD. 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 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.

# SUMMARY

Next-generation sequencing (NGS) panels for intellectual disability and global developmental delay - Assessment report on the repatriation of a test performed outside Québec

## Background and mandate

Requests for authorization of medical laboratory services that are not available in Québec are mainly for very-high-throughput simultaneous sequencing of multiple genes using the so-called next-generation approach. Yet, the province's laboratories have the technology and expertise to perform such tests. 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) has undertaken to quickly repatriate several tests performed using next-generation sequencing (NGS), under the governance of the Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM). The rollout of this vast project undoubtedly entails opportunities and risks with respect to the overall offer of services and requires reflection in this regard.

At the MSSS's request, the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) is conducting a rapid assessment of the relevance of, the issues surrounding and, when appropriate, the optimal implementation mechanisms for the repatriation of these tests, from the overall perspective of Québec's healthcare system. The present report deals specifically with the analysis of the NGS gene panel for identifying molecular causes of intellectual disability and global developmental delay.

## Method

The process included a rapid review of the scientific and grey literature for the clinical and economic aspects, a budget impact analysis, and consultations with Québec experts. Only items containing synthesis data or recommendations concerning the use of an NGS test for identifying molecular causes of intellectual disability and global developmental delay were selected. INESSS set up an advisory committee, whose members were invited to express their views on the different issues associated with the repatriation of the proposed tests. The final findings are based on the triangulation of the scientific data, the positions of the main learned societies consulted, and the contextual data and experiential knowledge gathered.

## Clinical contexts and proposed tests

Intellectual disability (ID) and global developmental delay (GDD) are a heterogeneous group of conditions that are most often acquired but may be inherited. ID is characterized by a significant deficit in intellectual functions and adaptive behaviour that appears before the age of 18 years, while GDD is a temporary diagnosis reserved for children under 5 years of age who present with significant developmental limitations. ID/GDD causes

limitations in several areas of daily living and social life. Given its phenotypic heterogeneity, diagnosis and etiological determination are difficult. To provide more information to patients and their families, to facilitate access to different specialized resources, or to support informed decision-making during family planning or regarding the continuation or termination of a pregnancy in progress, one must look for the molecular causes of ID and GDD. Thus, the requester proposes the rollout of an offer of services that includes a virtual panel of ID/GDD-associated genes analyzed from exome sequencing data.

### **Validity and clinical utility**

In hereditary genetics, the clinical validity of a multigene panel analyzed by sequencing is, among other things, determined by the correspondence of the genes in the panel with the target disease. The panel should therefore include all the genes for which variants have been clearly identified as being responsible for the disease (pathogenic variants). The proposed panel consists primarily of the genes identified by the ID/GDD Panel App initiative (2,677 genes). Based on the available data, the diagnostic performance of the proposed tests is between 11% and 56%. Few treatments are available for ID and GDD. The gene panel is therefore mainly for diagnostic and prognostic purposes. The identification of a genetic cause in severe pediatric cases will also be of use when providing prenatal diagnostic services.

Six items published by learned societies support the clinical utility of the NGS test in the diagnostic investigation of ID/GDD. It is noted that gene panel or exome sequencing plays a crucial role in the diagnosis of ID and GDD. It can have a significant psychological impact by putting an end to the diagnostic odyssey.

### **Implementation considerations**

Information from the literature and that from the expert consultations are in agreement that genetic testing should be prioritized based on a combination of data concerning the clinical presentation and from the clinical examination and the family history. In this regard, to support the rollout of this offer of services and the optimal use of these tests, a clinical algorithm is presented. A medical genetics or pediatric neurology consultation is a prerequisite for the test. In light of the consultations conducted, the offer of services for the molecular diagnosis of ID/GDD generally appears to be in line with the needs. Nevertheless, some experts feel that it is important to proceed in stages during diagnosis to avoid overordering, while at the same time ensuring access for patients with a suggestive clinical presentation.

Concerns of a more general nature that do not specifically pertain to ID or GDD panels were raised during the consultations. Some of the experts feel that the quality of the molecular diagnostic service and the turnaround time should be comparable to those currently offered by outside laboratories and be uniform across the province. There are concerns about the importance of developing clear policies on the management and disclosure of variants of uncertain significance, access to exome sequencing data in the event of a negative panel result, and the disclosure of incidental or secondary findings.

Indeed, depending on the thoroughness of the analytical method used, there is a risk of discovering uncertain or unexpected variants, which can complicate genetic counselling.

### **Economic analysis**

Although no economic evaluation in the Québec context was performed, the results of evaluations carried out in other jurisdictions suggest that whole-exome sequencing, used as a follow-up to standard diagnostic tests or early in the diagnostic process in combination with comparative genomic hybridization, is cost-effective.

According to the assumptions made, including virtual panels of ID/GDD-associated genes in the *Répertoire* could generate savings of nearly \$900,000 over the first three years in the context of providing services to patients throughout Quebec.

### **Conclusions**

The findings and conclusions of this report are based on a rapid review of the scientific and grey literature and on the gathered contextual data and experiential knowledge. The process consisted of a brief risk analysis for guiding the MSSS's decision regarding the repatriation of gene panels for the molecular diagnosis of ID and GDD. In this exercise, no major concerns were identified in this regard, and the information gathered supports the appropriateness of repatriating these tests. However, some uncertainties regarding the availability of the resources and the organization of the services surrounding this initiative in Québec were identified and should be explored to ensure an optimal implementation.

## SIGLES ET ACRONYMES

|        |                                                                            |
|--------|----------------------------------------------------------------------------|
| ACMG   | American College of Medical Genetics and Genomics                          |
| CHU    | Centre hospitalier universitaire                                           |
| CHUQ   | Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval              |
| CHUS   | Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke                             |
| CHUSJ  | Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine                            |
| CIUSSS | Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux               |
| CQGC   | Centre québécois en génomique clinique                                     |
| CUSM   | Centre universitaire de santé McGill                                       |
| DSQ    | Dossier santé Québec                                                       |
| EMGQN  | European Molecular Genetics Quality Network (EMGQN)                        |
| INESSS | Institut national d'excellence en santé et en services sociaux             |
| IRM    | Imagerie par résonance magnétique                                          |
| MSAC   | Medical Services Advisory Committee                                        |
| 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                                               |
| VNS    | Variants de nucléotides simples                                            |
| VSI    | Variants de signification incertaine                                       |
| WES    | Séquençage de l'exome entier (de l'anglais <i>Whole Exome Sequencing</i> ) |



# 1 MISE EN CONTEXTE ET MANDAT

Les demandes d'autorisation visant 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 de telles 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, sous la gouvernance du Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM), de rapatrier rapidement plusieurs analyses effectuées par séquençage de nouvelle génération (SNG). Le déploiement de ce vaste projet entraîne indubitablement des possibilités et des risques relativement à l'offre de services globale et impose une réflexion à cet égard.

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 panels de gènes analysés par SNG destinés à l'identification de causes moléculaires de la déficience intellectuelle ou du retard global du développement.

## 2 MÉTHODE

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 présentant des recommandations relatives à l'utilisation d'un test par SNG pour identifier des causes moléculaires de la déficience intellectuelle ou du retard global du développement 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 où les membres ont été invités à s'exprimer sur les différents enjeux associés au rapatriement de l'analyse proposée. 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 des 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 les annexes complémentaires de ce rapport (Annexes A à D du document *Annexes complémentaires*).

## 3 ANALYSE ÉVALUÉE

### 3.1 Demandeur et laboratoires désignés

La demande provient du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ). Selon la cartographie actuelle du RQDM, les laboratoires du CHUSJ, du CHU de Québec – Université Laval (CHUQ) et du CIUSSS de l'Estrie – Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS) ont été désignés pour réaliser les analyses. Plus d'information concernant les désignations respectives de chacun des laboratoires est présentée à la [figure 1](#).

### 3.2 Nom et objectif de l'analyse

Le panel de gènes de la déficience intellectuelle et du retard global de développement (DI/RGD), analysé par séquençage de nouvelle génération (SNG), a pour objectif de confirmer et d'identifier l'étiologie d'une présentation clinique évocatrice d'une DI/RGD d'origine génétique (corrélation génotype/phénotype).

### 3.3 Méthode analytique proposée

Un panel virtuel de gènes associés à la DI/RGD sera analysé à partir des données d'un séquençage de l'exome complet (ou WES, de l'anglais *Whole Exome Sequencing*) effectué sur un appareil NovaSeq 6000 (Illumina<sup>MC</sup>).

Le séquençage sera effectué au Centre québécois de génomique clinique (CQGC) à partir de l'ADN extrait d'un échantillon de sang périphérique ou, dans de rares cas, provenant d'autres tissus (p. ex. biopsie).

## 4 CONTEXTE CLINIQUE

### 4.1 Brève description de la maladie

#### 4.1.1 Déficience intellectuelle

La déficience intellectuelle (DI) est le trouble neurologique le plus commun. Il s'agit d'un trouble neurodéveloppemental caractérisé par un déficit significatif des fonctions intellectuelles et des comportements adaptatifs, entraînant des limitations dans un ou plusieurs aspects de la vie quotidienne et sociale, et dont les signes apparaissent avant l'âge de 18 ans<sup>1</sup>.

Selon la Société canadienne de pédiatrie, le diagnostic clinique de la DI est posé si les trois critères suivants sont présents [Bélanger et Caron, 2018; Moeschler *et al.*, 2014; APA, 2013] :

- 1) Déficit des fonctions intellectuelles comme le raisonnement, la résolution de problèmes, la planification, l'abstraction, le jugement, l'apprentissage scolaire et l'apprentissage par l'expérience, confirmé par l'évaluation clinique et les tests d'intelligence individuels standardisés.
- 2) Déficit des fonctions adaptatives qui se traduit par un échec dans l'accession aux normes habituelles de développement socioculturel permettant l'autonomie et la responsabilité sociale. Sans assistance au long cours, les déficits adaptatifs limitent le fonctionnement dans un ou plusieurs champs d'activité de la vie quotidienne, comme la communication, la participation sociale, l'indépendance, dans des environnements variés tels que la maison, l'école, le travail, la collectivité.
- 3) Début du déficit intellectuel et adaptatif pendant la période du développement.

Les différents niveaux de sévérité sont définis sur la base du fonctionnement adaptatif et non plus en fonction du quotient intellectuel (QI) [APA, 2013].

#### 4.1.2 Retard global du développement

Le retard global du développement (RGD) est un diagnostic temporaire réservé aux enfants de moins de 5 ans qui présentent des limitations significatives dans leur développement [Bélanger et Caron, 2018; Moeschler *et al.*, 2014; APA, 2013].

Le RDG se définit par un retard important (au moins deux écarts-types sous la moyenne aux tests standardisés) dans au moins deux des composantes du développement suivantes : motricité fine ou globale, parole ou langage, cognition, sphère sociale ou

---

<sup>1</sup> Définition issue du *Grand dictionnaire terminologique* de l'Office québécois de la langue française, disponible à : [http://gdt.oqlf.gouv.qc.ca/ficheOqlf.aspx?Id\\_Fiche=8409543](http://gdt.oqlf.gouv.qc.ca/ficheOqlf.aspx?Id_Fiche=8409543) (consulté le 3 novembre 2022).

personnelle et activités de la vie quotidienne [Bélanger et Caron, 2018; Shevell *et al.*, 2003].

Une réévaluation de l'enfant doit être faite ultérieurement afin d'établir si un diagnostic plus spécifique devrait être posé, comme celui de DI.

#### **4.1.3 Prévalence, étiologie et diagnostic de la DI/RGD**

La DI/RGD a un taux de prévalence évalué entre 1 % et 3 % de la population [Stefanski *et al.*, 2021; Han et Lee, 2020]. Elle fait partie des caractéristiques cliniques de plus de 2 000 maladies ou syndromes décrits dans OMIM<sup>2</sup>. Cette hétérogénéité phénotypique rend le diagnostic et l'établissement de l'étiologie complexes et demeure inconnue chez 50 % à 60 % des patients à la suite des examens diagnostiques recommandés [Willemsen et Kleefstra, 2014; de Ligt *et al.*, 2012; Mefford *et al.*, 2012; Rauch *et al.*, 2012; Topper *et al.*, 2011].

Les causes de la DI/RGD peuvent être acquises ou génétiques [ANPGM, 2016; INESSS, 2014]. La DI/RGD est souvent sporadique et sans éléments familiaux, ce qui indique qu'une proportion importante des cas génétiques sont causés par des variants *de novo* [Kahrizi *et al.*, 2019; de Ligt *et al.*, 2012]. À ce jour, plus de 1 100 gènes seraient associés à la DI/RGD<sup>3</sup>.

Pour plus d'information, les catégories étiologiques de la DI/RGD et la proportion des diagnostics les plus courants sont présentées à l'annexe E du document *Annexes complémentaires*.

## **4.2 Population ciblée**

### **4.2.1 Indications et critères cliniques**

Le panel virtuel de gènes associés à la DI/RGD est offert aux populations adultes et pédiatriques à la suite d'une consultation en génétique médicale ou en neurologie pédiatrique. La présence de critères cliniques ([tableau 1](#)) est nécessaire pour qu'une demande d'analyse par panel soit approuvée.

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

---

<sup>2</sup> Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) : <https://www.omim.org>.

<sup>3</sup> Genomics England PanelApp (Royaume Uni), *Intellectual disability* (Version 3.2) : <https://nhsgms-panelapp.genomicsengland.co.uk/panels/285/v3.2> (consulté le 5 novembre 2022).

**Tableau 1 Principaux critères cliniques pour l'analyse moléculaire par panel virtuel de la DI/RGD**

| POPULATION                              | CRITÈRES CLINIQUES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Enfants > 5 ans, adolescents et adultes | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Déficience intellectuelle</li> <li>▪ TSA non verbal avec ou sans DI</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Enfants < 5 ans                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ RGD modéré ou sévère</li> <li>▪ TSA non verbal avec ou sans RGD à 3 ans</li> <li>▪ RGD léger et au moins un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>– consanguinité parentale</li> <li>– macrocéphalie ou microcéphalie</li> <li>– anomalie majeure du cerveau à l'imagerie</li> <li>– anomalie périphérique majeure (p. ex. dysmorphies spécifiques, malformations, retard de croissance)</li> <li>– retard de croissance staturo-pondéral</li> <li>– épilepsie réfractaire*</li> </ul> </li> </ul> |

Abréviations : DI : déficience intellectuelle; RGD : retard global du développement; TSA : trouble du spectre de l'autisme.

\* Définie par un échec thérapeutique à au moins deux médicaments antiépileptiques à doses optimales.

#### 4.2.2 Exclusions

Le panel de gènes associés à la DI/RGD n'est pas indiqué dans les cas suivants :

- présence d'une étiologie environnementale ou traumatique prouvée qui explique les symptômes (p. ex. anoxie néonatale, infection congénitale ou postnatale, exposition à un tératogène, tumeur ou processus inflammatoire cérébral);
- présence d'une indication claire d'une condition génétique spécifique qui pourrait être confirmée par le séquençage ciblé d'un petit nombre de gènes (moins de 10 gènes) ou par une autre technologie génétique (hybridation génomique comparative (aCGH), X-fragile, analyse de méthylation), selon le contexte clinique;
- présence d'une condition prouvée, génétique ou non, qui explique la DI/RGD dans sa totalité.

### 4.3 Algorithme clinique proposé

Un algorithme clinique (figure 1) a été élaboré à l'aide des informations fournies par le demandeur (Annexe F du document *Annexes complémentaires*) et bonifié lors de la consultation d'experts par l'INESSS. Il prend en compte certaines analyses actuellement offertes dans le réseau et résume les critères cliniques proposés ainsi que les tests à effectuer au préalable (aCGH, X-fragile, bilan métabolique) en fonction de la présentation clinique (tableau 2).

Selon le demandeur, ces critères serviront au prétriage des demandes, mais les cas qui ne répondront pas à ces critères seront évalués par le médecin approbateur pour en déterminer la pertinence.

**Tableau 2 Bilan préalable nécessaire pour approuver l'analyse moléculaire par panel virtuel de la DI/RGD**

| TESTS REQUIS             | RÉSULTATS DU TEST POUR POURSUIVRE AVEC L'ANALYSE PAR PANEL DE LA DI/RGD                                                                                                                                |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Analyse des VNC par aCGH | <ul style="list-style-type: none"><li>Absence de variants de nombre de copies</li><li>Del/dup qui n'explique pas le phénotype dans sa totalité ou VSI (seulement après un conseil génétique)</li></ul> |
| Recherche du X-fragile   | Négatif (si jugé pertinent)                                                                                                                                                                            |
| Bilan métabolique*       | Négatif (non informatif d'une condition métabolique)                                                                                                                                                   |

Proposé par le demandeur selon la littérature [Vallance *et al.*, 2021; Bélanger et Caron, 2018; van Karnebeek et Stockler-Ipsiroglu, 2014] et la pratique clinique actuelle.

Abréviation : aCGH : hybridation génomique comparative (de l'anglais *array Comparative Genomic Hybridization*).

\* Un bilan métabolique est requis pour les cas de DI/RGD associés à d'autres signes et symptômes neurologiques ou évocateurs d'une maladie métabolique. Voir l'annexe G du document *Annexes complémentaires* pour plus d'informations sur les signes évocateurs d'erreurs innées du métabolisme (tableau G-1) et les tests métaboliques et chimiques de routine recommandés dans ce contexte (tableau G-2) [Vallance *et al.*, 2021; Bélanger et Caron, 2018].

#### 4.3.1 Analyse en trio

Le séquençage en trio (ADN de l'enfant et des deux parents) sera préconisé. Cette approche permet notamment d'éviter les analyses de ségrégation (transmission familiale) par séquençage Sanger ciblé de l'ADN parental, de réduire les délais associés à ces analyses qui doivent autrement être effectuées dans un deuxième temps, de diminuer le nombre de variants à interpréter et, par le fait même, de réduire les coûts associés à l'interprétation des variants [Tan *et al.*, 2019].

Par ailleurs, le séquençage en trio présenterait en général un rendement diagnostique de 31 %, ce qui est plus élevé que pour le séquençage de cas index seul (22 à 25 %), surtout en raison de l'identification systématique des variations *de novo* et composés hétérozygotes [Sawyer *et al.*, 2016].

#### 4.3.2 Prise en charge des cas avec un résultat négatif

Comme le propose l'algorithme, l'analyse sera effectuée en trois étapes séquentielles (à moins de l'obtention d'un résultat positif) :

- 1) Analyse des gènes classés « *green*<sup>4</sup> » du PanelApp *Intellectual disability*. Ces gènes sont actuellement au nombre de 1 139<sup>5</sup>;
- 2) Évaluation des variants pathogéniques *de novo* de tous les autres gènes de l'exome (analyse en trio parents/enfants) afin de détecter de possibles candidats dans des gènes classés « *amber*<sup>6</sup> » ou d'autres gènes émergents dans la littérature.
- 3) Analyse des autres types de variants dans les gènes classés « *amber* ».

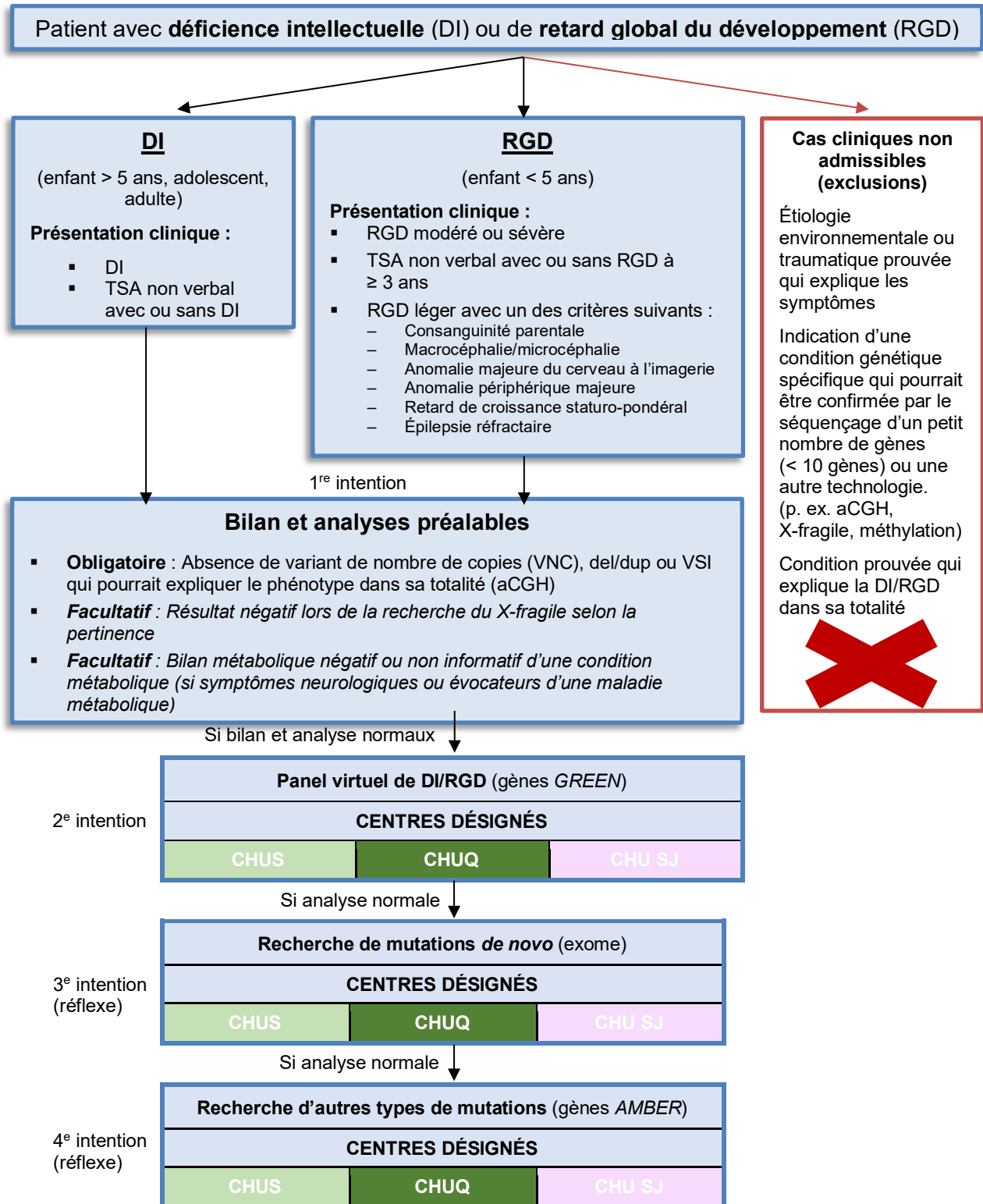
---

<sup>4</sup> Niveau élevé de preuve d'une association gène/phénotype selon PanelApp ([https://panelapp.genomicsengland.co.uk/media/files/PanelApp\\_Handbook\\_V18\\_120210506.pdf](https://panelapp.genomicsengland.co.uk/media/files/PanelApp_Handbook_V18_120210506.pdf)).

<sup>5</sup> Consulté le 28 novembre 2022 (<https://nhsgms-panelapp.genomicsengland.co.uk/panels/285/v3.2>).

<sup>6</sup> Niveau modéré de preuve d'une association gène/maladie selon PanelApp ([https://panelapp.genomicsengland.co.uk/media/files/PanelApp\\_Handbook\\_V18\\_120210506.pdf](https://panelapp.genomicsengland.co.uk/media/files/PanelApp_Handbook_V18_120210506.pdf)).

**Figure 1** Algorithme clinique proposé pour l'investigation de la déficience intellectuelle et du retard global du développement



Inspiré du document de validation de l'analyse fourni par le demandeur.

#### **4.3.3 Interprétation des variants**

La classification des variants (c'est-à-dire pathogéniques, probablement pathogéniques, de signification incertaine – VSI, bénigne ou probablement bénigne) est basée sur les directives de l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).

Le groupe de travail du RQDM suggère de rapporter les variants pathogéniques, probablement pathogéniques ainsi que les VSI (si aucun autre changement génétique n'explique le phénotype) dans les gènes « *green* » du panel de la DI/RGD.

Les VSI ne seront pas rapportés lors de l'analyse de l'exome (variants *de novo* des analyses en trio). Toutefois, dans le cas d'un résultat normal, les données pourront être réanalysées ultérieurement à la demande du clinicien, selon la politique établie par le RQDM.

Dans la situation où les parents du cas index ne seraient pas disponibles pour l'analyse en trio, une analyse en duo ou du cas index uniquement sera possible. Toutefois, les VSI ne seront pas rapportés et l'étape d'analyse des variants *de novo* dans l'exome ne sera pas effectuée.

Une politique du RQDM pour la gestion des découvertes fortuites et pour la réanalyse des données de séquençage à la demande du clinicien dans le cas d'un résultat normal sera requise pour permettre l'exploration des autres causes potentielles de DI/RGD.

#### **4.3.4 Logistique et trajectoire des demandes d'analyse**

La logistique des demandes d'analyse pour le diagnostic moléculaire de la DI/RGD, incluant la trajectoire des échantillons et le transfert des données de séquençage aux laboratoires désignés, a également été fournie par le demandeur et est présentée à l'annexe H du document *Annexes complémentaires*.

## 5 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 du panel avec la maladie ciblée. Le panel devrait donc inclure tous les gènes pour lesquels des variants ont été clairement reconnus comme responsables de la maladie (variants pathogéniques).

### 5.1 Validité clinique des gènes sélectionnés

La liste des gènes inclus dans le panel a été déterminée par le groupe de travail du RQDM sur la DI/RGD (Annexe I du document *Annexes complémentaires*). La démarche, qui comprend essentiellement la considération des gènes proposés par l'initiative PanelApp, est intégralement présentée à l'annexe J du document *Annexes complémentaires*.

En résumé, en date du 28 novembre 2022, le panel *Intellectual disability*<sup>7</sup> de PanelApp comportait 2 677 gènes desquels 2 606 avaient été révisés, dont 1 328 classés « *green* », 368 « *amber* » et 910 « *red* ».

### 5.2 Rendement diagnostique

Cette analyse devrait permettre d'identifier entre 25 % et 40 % des variations pathogéniques dans les gènes associés à la DI/RGD selon les données publiées ([tableau 3](#)).

L'équipe de Strivastava [2019] a mis en évidence un rendement diagnostique de 31 % pour les désordres neurodéveloppementaux isolés et de 53 % pour ces désordres et autres conditions associées par séquençage de l'exome. De plus, deux méta-analyses ont conclu que le séquençage de l'exome se traduisait par une utilité diagnostique significativement supérieure par rapport à l'approche par micropuces pour l'investigation des DI/RGD [Strivastava *et al.*, 2019; Clark *et al.*, 2018].

---

<sup>7</sup> <https://panelapp.genomicsengland.co.uk/panels/285/> (consulté le 28 novembre 2022).

**Tableau 3 Rendement diagnostique des analyses par SNG de certains troubles neurodéveloppementaux**

| MALADIE                            | TEST PAR SNG (FOURNISSEUR) | RENDEMENT DIAGNOSTIQUE | SOURCE                            |
|------------------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------------------|
| Retard global du développement     | Exome                      | 37 %                   | [HQO, 2020]                       |
| Déficience intellectuelle          | Panel ou exome             | 28 %                   | [Stefanski <i>et al.</i> , 2021]  |
|                                    | 2 308 gènes (GeneDx)       | 38 %                   | [Pekales <i>et al.</i> , 2019]    |
|                                    | 495 gènes (Fulgent)        | 11 %                   |                                   |
|                                    | 361 gènes (MNG Lab.)       | 25 %                   |                                   |
|                                    | 450 gènes                  | ~ 25 %*                | [ANPGM, 2016]                     |
|                                    | Clinome (4 800 gènes)      | ~ 35 %*                |                                   |
| Trouble du spectre de l'autisme    | Panel ou exome             | 17 %                   | [Stefanski <i>et al.</i> , 2021]  |
| DND isolés                         | Exome                      | 31 %                   | [Srivastava <i>et al.</i> , 2019] |
| DND et autres conditions associées | Exome                      | 56 %                   |                                   |

Abréviation : DND : désordres neurodéveloppementaux (y compris la déficience intellectuelle, le retard global du développement et les troubles du spectre de l'autisme).

\* Rendement théorique [ANPGM, 2016].

## 6 UTILITÉ CLINIQUE

### 6.1 Perspective du demandeur

Selon le demandeur, l'analyse vise principalement à détecter les variants responsables de la DI/RGD chez les patients atteints.

Par ailleurs, comme précisé précédemment, l'identification d'une cause génétique pour les cas pédiatriques sévères peut mener à l'offre d'un service de diagnostic prénatal et de conseils en génétique.

### 6.2 Positionnement international sur l'analyse de panels par SNG dans la prise en charge des conditions visées

La recherche documentaire a permis de repérer 6 publications de sociétés savantes relatives à l'utilisation d'une analyse génétique [Wilson *et al.*, 2016], du SNG [HQO, 2020; Boycott *et al.*, 2015; INESSS, 2014; Schaefer *et al.*, 2013] ou d'un panel de gènes pour le diagnostic de la DI/RGD [ANPGM, 2016]. Les principales recommandations et conclusions sont résumées dans les paragraphes suivants (pour plus d'information, voir l'annexe K du document *Annexes complémentaires*). La qualité méthodologique des documents utilisés est présentée à l'annexe L du document *Annexes complémentaires*.

L'INESSS a publié en 2014 un avis d'évaluation du séquençage de l'exome dans l'exploration de la déficience intellectuelle et des maladies neurodégénératives [INESSS, 2014]. Le potentiel sur le plan clinique de la technique avait alors été reconnu, toutefois celle-ci demeurait expérimentale à l'époque. La recommandation était donc de procéder à une réévaluation à la suite des étapes de validation.

En Ontario, le financement public du séquençage de l'exome entier (WES) est recommandé comme test réflexe (c'est-à-dire lorsque l'analyse chromosomique n'aboutit à aucun diagnostic) pour les personnes ayant des déficiences développementales ou des anomalies congénitales multiples inexplicées<sup>8</sup>.

Cette recommandation est basée sur un rapport d'évaluation des technologies en santé (ETS) du Health Quality Ontario (HQO) [HQO, 2020] dont les indicateurs indiquent que le WES offre un plus grand rendement diagnostique comparativement aux tests génétiques standards (p. ex. caryotype, aCGH, panels de gènes). De plus, le WES permettrait à l'occasion d'orienter la prise en charge pour certains patients. La force de la preuve pour ces éléments a toutefois été évaluée comme étant très faible.

---

<sup>8</sup> <https://www.hqontario.ca/evidence-to-improvecare/health-technology-assessment/reviews-and-recommendations/genome-wide-sequencingfor-unexplained-developmental-disabilities-and-multiple-congenital-anomalies>. Consulté le 28 novembre 2022.

Le rapport mentionne également que les patients et leurs proches montrent une grande motivation à obtenir un diagnostic pour des retards de développement inexpliqués et qu'ils accordent une grande valeur à l'information fournie par le WES.

L'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) a publié en 2013 et en 2021 des recommandations relatives à l'utilisation du séquençage de l'exome et du génome pour la population pédiatrique présentant des anomalies congénitales ou des handicaps intellectuels [Manickam *et al.*, 2021; Schaefer *et al.*, 2013]. Le séquençage de l'exome et du génome y est fortement recommandé comme analyse de premier ou de deuxième intention. Bien que la qualité de la preuve ait été jugée très faible, il apparaît clair pour l'organisme que, pour plusieurs patients et familles, l'obtention d'un diagnostic représente des bénéfices cliniques importants. L'importance du conseil génétique est également soulignée dans le document. De plus, la réévaluation à intervalle régulier devrait être effectuée selon l'ACMG en raison des avancées technologiques rapides dans le domaine.

Le Canadian College of Medical Geneticists (CCMG) a énoncé en 2015 des recommandations générales relatives au séquençage de l'ADN germlinal dans le contexte du diagnostic génétique clinique [Boycott *et al.*, 2015]. Selon le CCMG, les phénotypes non spécifiques qui sont présumés monogéniques, comme la déficience intellectuelle modérée à sévère, devraient bénéficier du séquençage pangénomique. Aucune autre recommandation spécifique à cette condition n'a été formulée.

La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) et le CCMG ont produit conjointement des lignes directrices relatives au dépistage des porteurs génétiques aux fins de reproduction [Wilson *et al.*, 2016]. Un conseil génétique (*counselling*) devrait être offert aux familles identifiées comme étant à risque de transmission d'une condition héréditaire (comme la DI) et l'analyse génétique (mutation d'un gène ou SNG) devrait être discutée avant d'être entreprise, idéalement avant la conception ou tôt durant la grossesse (test prénatal).

En France, l'Association des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM) a publié un document sur l'utilisation du SNG dans le diagnostic moléculaire de la déficience intellectuelle [ANPGM, 2016]. Bien que publié en 2016, cet arbre décisionnel est toujours utilisé par les cliniciens aujourd'hui. Selon celui-ci, pour le cas index, l'analyse de séquençage en trio (ADN du cas index et des deux parents) peut être réalisée après une consultation en conseil génétique et avec le consentement du patient ou de la famille. De plus, le plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG2025)<sup>9</sup> identifie la place de l'analyse de séquençage à très haut débit dans la stratégie diagnostique de la déficience intellectuelle. L'algorithme décisionnel suggéré indique que le séquençage peut être effectué, à la suite d'une évaluation clinique, dans le cas de phénotypes aspécifiques ou lorsqu'une analyse ciblée n'est pas concluante.

---

<sup>9</sup> Plan France Médecine Génomique 2025. Site Web : <https://pfm2025.aviesan.fr/professionnels/preindications-et-mise-en-place/deficience-intellectuelle/> (consulté le 28 novembre 2022).

L'algorithme clinique propose des analyses génétiques en fonction du phénotype, allant d'une analyse par séquençage Sanger ou petits panels ciblés dans le cas d'une présentation clinique évocatrice d'un syndrome génétique connu ou d'un groupe phénotypique identifié; du SNG d'un panel transitoire de 44 à 450 gènes pour les cas de DI isolée (avec ou sans épilepsie ou autisme); au séquençage de l'exome clinique (4 800 gènes associés à des phénotypes cliniques connus) pour les cas de DI dans un contexte malformatif avec caryotype, X-fragile et aCGH normaux.

En cas d'identification d'un variant probablement ou certainement pathogène, l'analyse de la ségrégation familiale permet de préciser le conseil génétique des apparentés. Quant au diagnostic en contexte prénatal, il ne peut être réalisé qu'en cas d'identification dans la famille d'une mutation probablement ou certainement pathogène, en confrontation avec les données cliniques. En cas de mutation *de novo*, un diagnostic prénatal peut être proposé en raison du risque de mosaïque parentale.

## 7 CONSIDÉRATIONS D'IMPLANTATION

### 7.1 Volet clinique

#### 7.1.1 Indications et critères cliniques/paracliniques

Certains experts ont mentionné que certains des critères cliniques établis par le demandeur pour l'accès au panel DI/RGD laissent place à l'interprétation et pourraient permettre la surprescription, particulièrement dans les cas de RGD léger avec consanguinité parentale ou retard de croissance staturo-pondéral (voir la [figure 1](#)). Dans ces cas, certains experts soulignent que le processus d'approbation pourrait jouer un rôle de contrôle pour éviter les abus. Les experts consultés mentionnent également que des définitions précises des critères cliniques présentés existent et devraient être ajoutées à la documentation/formulaire afin d'accompagner le prescripteur et d'assurer la pertinence des demandes de panel. Les généticiens ont également été mentionnés comme pouvant déceler les demandes de diagnostic moléculaire par panel pour lesquelles des tests plus simples devraient être effectués au préalable.

Certains des experts consultés se questionnent sur la nécessité d'exiger des tests préalables au diagnostic moléculaire par panel pour la DI ou le RGD. Selon eux, certaines présentations cliniques sont suffisamment indicatrices pour ne pas nécessiter de tests préalables alors que pour d'autres, il est important de procéder par étapes pour éviter des excès de prescription. Le processus d'approbation a de nouveau été mentionné comme étant un important point de contrôle pour assurer la pertinence de la prescription.

#### 7.1.2 Exclusions

Certains experts soulignent que le critère d'exclusion relatif à l'étiologie environnementale ou traumatique prouvée pourrait être trop sévère. Il est fréquent de voir des cas complexes pour lesquels une cause génétique peut s'ajouter à une étiologie environnementale ou traumatique. Les experts consultés mentionnent que, pour ces cas complexes, le processus d'approbation devrait permettre au clinicien de justifier sa demande.

#### 7.1.3 Algorithme clinique proposé

Les tests par aCGH et pour le X-fragile ont été mentionnés par certains experts comme étant particulièrement utiles afin de détecter certaines conditions et d'éviter le recours à un panel. Les experts soulignent par ailleurs qu'une veille devra être effectuée concernant les technologies de séquençage de nouvelle génération puisqu'il est anticipé que celles-ci puissent éventuellement remplacer les tests par aCGH. Les plus récentes recommandations de l'American College of Medical Genetics vont d'ailleurs en ce sens [Manickam *et al.*, 2021; Schaefer *et al.*, 2013]. Selon certains experts consultés, l'amélioration des performances des technologies de séquençage et d'analyse de

l'exome permettront à moyen terme de retirer l'analyse par aCGH pour la détection des VNC, del/dup ou VSI.

La chronologie des étapes d'analyse des données du panel virtuel, de l'exome et des différents types de mutations a été évaluée par les experts consultés. Certains d'entre eux suggèrent d'analyser les gènes *amber* avant de procéder à la recherche de mutations *de novo* dans l'exome. Une autre option suggérée par certains experts serait de combiner la recherche de mutations dans les gènes *amber* et celle de mutations *de novo* dans l'exome dans une même étape.

#### **7.1.4 Accès au panel pour les patients déjà diagnostiqués par d'autres méthodes**

Les experts consultés ont mentionné que plusieurs patients qui ont reçu des résultats non concluants par le passé pourraient bénéficier d'un diagnostic par séquençage de l'exome. Ceux-ci souhaiteraient que la procédure ou les critères permettant une prescription dans cette situation soient clarifiés.

## **7.2 Volet organisationnel**

### **7.2.1 Qualité du service offert au Québec**

Selon les experts consultés, la qualité du service à la clientèle devra être comparable à celle du service qui est actuellement offert par les laboratoires externes, notamment en ce qui concerne les éléments suivants :

- **Temps de réponse** pour l'obtention des résultats d'analyse. Les experts consultés mentionnent que les délais d'analyse actuels lors de l'envoi hors Québec sont d'environ quatre à six semaines, mais qu'ils seraient prêts à accepter des délais plus longs. Selon eux, il faut évaluer si des changements dans la prise en charge sont anticipés et, si ce n'est pas le cas, des délais de deux à quatre mois seraient acceptables pour les résultats de l'exome complet. Dans les cas plus urgents (p. ex. grossesse), les experts soulignent qu'il devrait être possible d'obtenir des résultats plus rapidement.
- **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 et c'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 pour l'interprétation avant qu'un généticien en ait fait l'analyse.
- **Veille scientifique** et de 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** par rapport au site de consultation clinique, au site de prélèvement, à la région de résidence du patient et aux désignations des laboratoires. Certains experts se questionnent également quant aux éléments suivants : les personnes contacts, les rôles et responsabilités des différents intervenants, le type d'échantillons acceptables 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.

### **7.2.2 Spécialistes identifiés pour prescrire le test**

Les experts soulignent qu'il est important de s'assurer que les spécialistes identifiés comme prescripteurs possèdent les connaissances nécessaires ou reçoivent de la formation afin d'assurer la pertinence des prescriptions pour ce panel. Le conseil prétest est également particulièrement important. Une implantation progressive, limitée au départ aux généticiens ainsi qu'aux neurologues pédiatriques, est privilégiée. Les neurologues adultes et les psychiatres ont également été mentionnés comme étant de potentiels prescripteurs. Les experts mentionnent par ailleurs que les listes d'attente pour les consultations en génétique sont présentement très longues (2 à 3 ans) et qu'une augmentation de la demande est anticipée. Un goulot d'étranglement est déjà présent pour l'accès à un conseiller génétique et il n'est pas réaliste de penser que toutes les demandes pourront être absorbées. Selon les experts consultés, la planification des prochaines étapes d'accès aux panels pour la DI et le RGD est primordiale afin d'assurer un accès équitable à tous. Les experts soulignent aussi l'importance d'établir un corridor de collaboration entre les différentes spécialités concernées.

### **7.2.3 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. Ils sont d'avis qu'il ne faut pas mettre trop de pression sur le système québécois et qu'un équilibre doit être trouvé. La pénurie de main-d'œuvre (M.D., Ph. D., conseillers) a d'ailleurs été soulignée comme la principale limite du système à absorber toutes les demandes.

Une augmentation exponentielle des demandes n'est pas anticipée si on restreint la possibilité de prescription à certaines spécialités. Toutefois, le nombre de demandes augmente quand même d'année en année et la progression devrait se poursuivre. Les experts consultés sont d'avis qu'il est sage de procéder au rapatriement de façon progressive afin que le système puisse absorber les demandes.

Selon les experts consultés, les ressources consacrées à la prise en charge des patients en aval d'un diagnostic moléculaire ne devraient pas varier. Toutefois, dans certains cas, l'apparition de problèmes de santé spécifiques pourrait être anticipée. Selon eux, certaines ressources sont plus facilement disponibles pour les patients qui ont reçu une confirmation moléculaire de leur diagnostic. De plus, celui-ci permet de compléter le conseil génétique en lien avec les risques de récurrence dans la famille.

## **7.3 Dimensions éthiques, sociales et juridiques**

### **7.3.1 Divulgence des variants de signification incertaine des découvertes fortuites**

Selon certains experts consultés, une réflexion est nécessaire pour évaluer la façon dont les variants de signification incertaine (VUS) seront communiqués. Selon eux, le besoin d'obtenir un diagnostic moléculaire, même incertain, pourrait dépendre de la sévérité de la DI et pourrait guider les directives concernant la divulgation des VUS et leur réinterprétation. Par ailleurs, l'utilisation de panels larges augmente les risques de découvertes fortuites ou secondaires. Dans ce contexte, le conseil génétique avant et après la réalisation des analyses génétiques est essentiel pour le consentement et pour une prise de décision éclairée du patient, considérant les implications pour celui-ci et ses apparentés.

### **7.3.2 Accès aux données de séquençage de l'exome**

Les experts consultés ont souligné que leur attente et celle de leurs patients face au diagnostic moléculaire par SNG pour la DI et le RGD était un accès aux données de l'exome considérant que la DI est souvent non syndromique et hétérogène. L'étape du panel virtuel limité aux gènes de Panel App ne leur semble pas avoir une grande valeur ajoutée. Selon certains, la solution la plus simple serait d'aller directement à l'évaluation de l'exome pour ne pas rater de diagnostics. Cette approche serait d'ailleurs plus près de ce qui est accessible dans les laboratoires utilisés pour les envois hors Québec.

Toutefois, des inquiétudes quant à la complexité de l'interprétation des données de l'exome ont été soulevées par certains experts. Il pourrait parfois être plus rapide et simple de procéder par étapes. Certains experts mentionnent par ailleurs qu'il faudrait à tout le moins que l'étape d'élargir l'analyse aux variants *de novo* de l'exome soit réalisée de façon réflexive à la suite d'une première étape de divulgation des variants pathologiques non concluante. L'approche de réanalyse automatique est également importante afin d'assurer la captation de l'information provenant de gènes en émergence.

Certains experts soulignent que, si les données de l'exome complet ne sont pas incluses dans le rapport, il ne sera pas possible de réinterpréter les données et les VUS avec l'évolution des connaissances ou d'envisager une réanalyse lorsque de nouveaux gènes auront été ajoutés. Les experts mentionnent qu'à terme, tous les gènes (*green*, *amber*, *red*) doivent être couverts afin d'assurer un bon rendement diagnostique. Des questionnements demeurent parmi les experts quant à la meilleure séquence de

dévoilement des résultats; il faut mettre en balance la nécessité d'avoir accès à toute l'information et la complexité de l'interpréter. Les experts consultés souhaiteraient de la flexibilité afin d'offrir le bon test au bon patient.

### **7.3.3 Trajectoire de soins et répercussions sur le patient et sa famille**

Les experts consultés soulignent l'importance pour les familles de mettre fin à l'odyssée diagnostique et de mieux comprendre les difficultés rencontrées par l'enfant. La planification familiale est un autre bénéfice identifié.

Les experts consultés soulignent aussi l'importance du choc que peut représenter un diagnostic de DI pour les parents. La communication de résultats de VUS peut également mener à de la détresse et à de l'anxiété puisque très peu d'information peut être transmise aux familles dans de tels cas.

Il est donc nécessaire que les patients soient adéquatement informés de l'équilibre entre les risques et les avantages, notamment par un conseil génétique pré et postanalyse.

De plus, selon les experts consultés, les ressources sont déjà insuffisantes (travailleur social, psychologue) pour accompagner les parents lors de la réception de résultats de test. Ils suggèrent une réévaluation de la trajectoire des patients dans l'offre de soins et de services.

## 8 ANALYSES ÉCONOMIQUES

Du point de vue économique, les analyses réalisées dans le cadre de cette évaluation portent, d'une part, sur une revue rapide de la littérature et, d'autre part, sur une analyse d'impact budgétaire. Une analyse critique des études économiques relevées, notamment quant à la transférabilité des 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 l'aspect économique est également présentée.

### 8.1 Revue de la documentation scientifique

Les stratégies de repérage de la documentation scientifique (Annexe B du document *Annexes complémentaires*) ont permis de recenser un rapport d'évaluation des technologies en santé (ETS) du Health Quality Ontario (HQO) [HQO, 2020]. Ce rapport mentionne qu'en dépit de récentes publications sur le sujet, l'efficacité du WES dans un contexte de troubles du développement inexpliqués, avec ou sans anomalies congénitales multiples, demeure incertaine. En effet, parmi les huit études retenues par le HQO, de nombreuses limites ont été identifiées notamment concernant l'hétérogénéité des devis d'étude, des populations cibles et de la perspective dans laquelle elles ont été réalisées. Ainsi, une analyse coût-efficacité *de novo* a été effectuée par le HQO pour évaluer l'efficacité du WES utilisé majoritairement (90 %) en trio (parents et enfant) après les tests diagnostiques standards et à différents moments (*tiers*) dans le parcours diagnostique comparativement aux tests diagnostiques standards, selon la perspective du ministère de la Santé de l'Ontario. Les coûts inclus dans le modèle sont issus de sources ontariennes et de la documentation scientifique, puis rapportés en dollars canadiens 2019. Les bénéfices de santé considérés incluent le nombre de diagnostics moléculaires, le nombre de résultats positifs et le nombre d'individus pour lesquels la prise en charge clinique a été modifiée à la suite d'un diagnostic. Un horizon temporel de 3 ans a été privilégié pour prédire les effets à court terme des diverses stratégies diagnostiques sur les coûts et sur les issues de santé qui ont été actualisés de 1,5 % selon les lignes directrices de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Les principales caractéristiques et les résultats de cette étude sont présentés à l'annexe K du document *Annexes complémentaires*. L'évaluation de la qualité méthodologique est présentée à l'annexe L du document *Annexes complémentaires*.

### 8.1.1 Résultats

#### Question de recherche 1 : WES utilisé après les tests diagnostiques standards

Les résultats montrent que, comparativement aux tests diagnostiques standards, le WES serait une stratégie efficiente. En effet, les ratios coût-utilité différentiels (RCUD) sont de 14 781 \$ (\$CAN 2022) par diagnostic moléculaire supplémentaire, de 13 056 \$ (\$CAN 2022) par résultat positif supplémentaire et de 77 717 \$ (\$CAN 2022) par prise en charge modifiée. Ces résultats demeurent robustes dans les analyses de sensibilité.

#### Question de recherche 2 : WES utilisé à différents moments (*tiers*) dans le parcours diagnostique

Lorsqu'utilisé tôt dans le parcours diagnostique, le WES en combinaison avec l'hybridation génomique comparative (ou CGH, de l'anglais *Comparative Genomic Hybridization*) est une stratégie dominante (moins chère et avec un meilleur rendement diagnostique) par rapport aux autres stratégies qui sont dominées, c'est-à-dire plus chères et avec un moins bon rendement ([tableau 4](#)). Ces résultats demeurent robustes dans les analyses de sensibilité.

**Tableau 4 Ratio coût-efficacité incrémental des différentes stratégies diagnostiques pour la DI**

| Stratégie de test                                         | RCEI<br>(\$ par diagnostic<br>moléculaire additionnel) | RCEI<br>(\$ par découverte positive<br>supplémentaire) | RCEI<br>(\$ par changement de<br>traitement actif<br>supplémentaire) |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| WES 2 <sup>e</sup> tier (après CGH<br>seulement)          | -                                                      | -                                                      | -                                                                    |
| WES seul, 1 <sup>er</sup> tiers                           | Hautement dominé                                       | Hautement dominé                                       | Hautement dominé                                                     |
| WES + CGH, 1 <sup>er</sup> tiers                          | 11 831                                                 | 10 848                                                 | 64 082                                                               |
| WGS, 1 <sup>er</sup> tiers                                | Dominé                                                 | Dominé                                                 | Dominé                                                               |
| Standard diagnostic<br>(investigations non<br>génétiques) | Dominé                                                 | Dominé                                                 | Dominé                                                               |
| WES après tests<br>standards                              | Dominé                                                 | Dominé                                                 | Dominé                                                               |
| WGS après tests<br>standards                              | Dominé                                                 | Dominé                                                 | Dominé                                                               |

Adapté de HQO, 2020.

Abréviations : CGH : hybridation comparative; RCEI : ratio coût-efficacité incrémental; WES : séquençage de l'exome entier; WGS : séquençage du génome entier.

### 8.1.2 Limites et faiblesses des études

Bien que cette étude soit jugée de bonne qualité, 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 pourraient être différents de ceux du contexte québécois. C'est notamment le cas des coûts associés aux tests et aux traitements. Il en est de même des différentes trajectoires comparées et des indications pour lesquelles ces panels seraient prescrits dans la pratique clinique québécoise.

## 8.2 Impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés au rapatriement et à l'introduction au *Répertoire* de panels virtuels de gènes associés à la déficience intellectuelle et au retard global de développement (DI/RGD) analysés par séquençage de nouvelle génération (SNG). Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois. Cette analyse présente le différentiel de coûts entre les 2 scénarios suivants :

1. Les tests concernés ne sont pas introduits au *Répertoire* et les envois hors Québec ont toujours lieu (scénario *statu quo*);
2. Les tests sont ajoutés au *Répertoire* et effectués au Québec.

Les informations ayant permis d'effectuer l'analyse d'impact budgétaire ont été obtenues de diverses sources, y compris la consultation d'experts impliqués dans la prise en charge de patients avec une DI/RGD. Les principales hypothèses formulées pour les fins de l'analyse sont étayées ci-dessous :

- En 2019-2020, selon le registre des envois hors Québec du MSSS, il est estimé que 956 analyses associées à la DI/RGD ont été réalisées pour un coût moyen par analyse de 1 895 \$. Parmi ces envois, notons qu'il est difficile d'identifier avec certitude les analyses qui seraient remplacées par le panel de gènes virtuels proposé par le demandeur.
- Pour sa part, le demandeur estime que 240 à 600 patients pourraient bénéficier annuellement du panel de gènes DI/RGD proposé en deuxième intention à la suite des bilans et des analyses préalables tels que définis à la [figure 1](#).
- Selon l'opinion d'experts, l'analyse devrait pouvoir être réalisée en trio (parents/enfant) chez environ 75 % à 80 % des patients, ce qui facilite l'interprétation des variants *de novo* chez le probant. Pour la proportion de patients restante, elle serait effectuée en solo. Ainsi, il est anticipé que 600 à 1 500 analyses seraient faites annuellement pour répondre aux besoins de la population cible et desservie par le CHU Sainte-Justine. Comme cela représente environ la moitié de la volumétrie pour la province, 1 200 à 3 000 analyses pourraient être réalisées par année suivant l'implantation complète du test.

- Selon les experts consultés, le rapatriement des analyses actuellement envoyées hors Québec devrait se faire de façon progressive. En effet, ils anticipent que 25 %, 50 % et 75 % des analyses pourraient être rapatriées pour chacune des trois premières années. Par ailleurs, aucune augmentation du nombre total d'analyses n'est prévue pour cette période si l'accès au test est réservé aux prescripteurs désignés par le demandeur ([figure 1](#)).
- Le rendement diagnostique du panel de gènes DI/RGD est évalué à 30 % et la recherche de variants *de novo* (troisième intention) serait uniquement réalisée pour les analyses effectuées en trio. La valeur pondérée du panel de gènes DI/RGD en deuxième intention (à la suite de la CGH) est estimée à 601,63 lorsque l'analyse est réalisée en solo alors qu'elle est de 1 458,15 lorsqu'elle est effectuée en trio. La valeur pondérée pour la recherche des variants *de novo* (exome) en troisième intention est évaluée à 173,37.
- La valeur pondérée pour les coûts de transport des envois hors Québec est de 111 (code 70006 au *Répertoire*). Advenant le rapatriement des différentes analyses proposées, la valeur pondérée considérée pour les coûts de transport sera celle correspondant aux envois entre les laboratoires de 2 grappes différentes, soit de 2,7 (code 70002 au *Répertoire*).

**Tableau 5 Impact budgétaire de l'introduction au *Répertoire* de panels de gènes associés à la déficience intellectuelle et au retard global de développement**

|                                                     | AN 1                                  | AN 2         | AN 3         | TOTAL         |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------|--------------|---------------|
| <b>Scénario <i>statu quo</i></b>                    |                                       |              |              |               |
| Nombre d'analyses hors Québec                       | 956                                   | 956          | 956          | 2 868         |
| Coûts                                               | 1 917 736 \$                          | 1 917 736 \$ | 1 917 736 \$ | 5 753 208 \$  |
| <b>Nouveau scénario : rapatriement des analyses</b> |                                       |              |              |               |
| Nombre d'analyses hors Québec                       | 717                                   | 478          | 239          | 1 434         |
| Coûts                                               | 1 438 302 \$                          | 958 868 \$   | 479 434 \$   | 2 876 604     |
| Nombre d'analyse Québec                             | 239                                   | 478          | 717          | 1 434         |
| Coûts                                               | 331 405 \$                            | 662 811 \$   | 994 216 \$   | 1 988 432 \$  |
| Impact brut (coûts totaux)                          | 1 769 707 \$                          | 1 621 679 \$ | 1 473 650 \$ | 4 865 036 \$  |
| Impact net*                                         | -148 029 \$                           | -296 057 \$  | -444 086 \$  | -888 172 \$   |
| Analyse de sensibilité†                             | Sur 3 ans, économies les plus élevées |              |              | -1 095 412 \$ |
|                                                     | Sur 3 ans, coûts les plus élevés      |              |              | 486 641 \$    |

\* L'impact net correspond au différentiel entre le scénario dans lequel les analyses sont ajoutées au *Répertoire* et le scénario *statu quo*.

† Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour notamment évaluer l'impact d'une variation de la valeur pondérée, du nombre d'analyses et du rendement diagnostique des analyses.

Ainsi, selon les hypothèses retenues, l'introduction au *Répertoire* de panels virtuels de gènes associés à la déficience intellectuelle et au retard global de développement pourrait générer des économies de près de 900 k\$ au cours des trois premières années afin de desservir les patients de l'ensemble du Québec. L'incertitude reliée à certains paramètres pourrait faire varier l'impact budgétaire entre des économies de 1,1 M\$ et des coûts de 500 k\$. Ces coûts sont principalement générés par un accroissement important de la volumétrie suivant le rapatriement des analyses.

## **Enjeux économiques**

L'INESSS n'est pas en mesure de statuer sur l'efficacité du SNG pour le panel virtuel de gènes associés à la DI/RGD. Néanmoins, bien qu'aucune évaluation économique n'ait été effectuée en contexte québécois, les résultats issus d'évaluations réalisées dans d'autres juridictions laissent présager que le WES, utilisé après les tests diagnostiques standards ou tôt dans le parcours diagnostique en combinaison avec l'hybridation génomique comparative, serait efficace.

L'organisation des services entourant la réalisation des panels de gènes au Québec, notamment en ce qui concerne le coût d'implantation de la technologie et le débit de séquençage de chacun des appareils, est également empreinte d'incertitude, ce qui pourrait avoir un effet sur le coût par échantillon analysé et, par le fait même, les résultats de l'analyse d'impact budgétaire. Par ailleurs, bien qu'il soit difficile d'évaluer avec certitude le nombre d'analyses anticipées, les experts consultés ne prévoient pas de variations importantes de la volumétrie, pourvu que les analyses soient réservées aux centres désignés.

De plus, même si les analyses de sensibilité considèrent une variation du nombre d'analyses, il est difficile d'évaluer avec exactitude la volumétrie sur l'horizon temporel projeté (trois ans). À cet effet, le MSSS devrait mettre en œuvre des actions pour mitiger cette incertitude.

Enfin, comme mentionné à la [section 7.2](#), les experts ont souligné l'importance de s'assurer que des ressources en conseil génétique sont disponibles dans l'ensemble de la province, ce qui pourrait engendrer des coûts supplémentaires qui ne sont pas inclus dans l'analyse. L'impact budgétaire anticipé sur trois ans pourrait ainsi en être influencé à la hausse.

## CONCLUSIONS

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. Cet état des connaissances vise à outiller le MSSS dans sa décision de rapatrier les panels de gènes destinés au diagnostic moléculaire de la déficience intellectuelle et du retard global du développement. Dans le cadre du présent exercice, aucune préoccupation importante n'a été relevée et l'information recueillie soutient la pertinence de rapatrier ces analyses. Toutefois, certaines incertitudes liées à la disponibilité des ressources et à l'organisation des services entourant la réalisation de cet exercice au Québec ont été mises en lumière et devraient être explorées pour assurer une implantation optimale. Les conclusions portant sur les économies potentielles annoncées incitent également à la prudence.

# RÉFÉRENCES

- ANPGM Adpdgm Diagnostic moléculaire de la déficience intellectuelle. ANPGM; 2016.
- APA. Intellectual disabilities. Dans : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th Edition éd. Washington D.C. : American Psychiatric Publishing 2013.
- Bélanger SA et Caron J. Evaluation of the child with global developmental delay and intellectual disability. *Paediatr child health* 2018;23(6):403-19.
- Boycott K, Hartley T, Adam S, Bernier F, Chong K, Fernandez BA, et al. The clinical application of genome-wide sequencing for monogenic diseases in Canada: Position Statement of the Canadian College of Medical Geneticists. *J Med Genet* 2015;52(7):431-7.
- Clark MM, Stark Z, Farnaes L, Tan TY, White SM, Dimmock D, Kingsmore SF. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected genetic diseases. *NPJ Genom Med* 2018;3:16.
- de Ligt J, Willemsen MH, van Bon BW, Kleefstra T, Yntema HG, Kroes T, et al. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *N Engl J Med* 2012;367(20):1921-9.
- Han JY et Lee IG. Genetic tests by next-generation sequencing in children with developmental delay and/or intellectual disability. *Clin Exp Pediatr* 2020;63(6):195-202.
- HQO HQO. Genome-Wide Sequencing for Unexplained Developmental Disabilities or Multiple Congenital Anomalies: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* 2020;20(11):1-178.
- INESSS Indeeess Séquençage de l'exome dans l'exploration de la déficience intellectuelle et des maladies neurodégénératives. Avis d'évaluation 2014.
- Kahrizi K, Hu H, Hosseini M, Kalscheuer VM, Fattahi Z, Beheshtian M, et al. Effect of inbreeding on intellectual disability revisited by trio sequencing. *Clin Genet* 2019;95(1):151-9.
- Manickam K, McClain MR, Demmer LA, Biswas S, Kearney HM, Malinowski J, et al. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2021;23(11):2029-37.
- Mefford HC, Batshaw ML, Hoffman EP. Genomics, intellectual disability, and autism. *N Engl J Med* 2012;366(8):733-43.
- Moeschler JB, Shevell M, Committee on G. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics* 2014;134(3):e903-18.

- Pেকেles H, Accogli A, Boudrahem-Addour N, Russell L, Parente F, Srour M. Diagnostic Yield of Intellectual Disability Gene Panels. *Pediatr Neurol* 2019;92:32-6.
- Rauch A, Wieczorek D, Graf E, Wieland T, Ende S, Schwarzmayer T, et al. Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study. *Lancet* 2012;380(9854):1674-82.
- Sawyer SL, Hartley T, Dymont DA, Beaulieu CL, Schwartzentruber J, Smith A, et al. Utility of whole-exome sequencing for those near the end of the diagnostic odyssey: time to address gaps in care. *Clin Genet* 2016;89(3):275-84.
- Schaefer GB, Mendelsohn NJ, Professional P, Guidelines C. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. *Genet Med* 2013;15(5):399-407.
- Shevell M, Ashwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D, et al. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2003;60(3):367-80.
- Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, Ledbetter DH, Martin CL, Chung WK, et al. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. *Genet Med* 2019;21(11):2413-21.
- Stefanski A, Calle-Lopez Y, Leu C, Perez-Palma E, Pestana-Knight E, Lal D. Clinical sequencing yield in epilepsy, autism spectrum disorder, and intellectual disability: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2021;62(1):143-51.
- Tan TY, Lunke S, Chong B, Phelan D, Fanjul-Fernandez M, Marum JE, et al. A head-to-head evaluation of the diagnostic efficacy and costs of trio versus singleton exome sequencing analysis. *Eur J Hum Genet* 2019;27(12):1791-9.
- Topper S, Ober C, Das S. Exome sequencing and the genetics of intellectual disability. *Clin Genet* 2011;80(2):117-26.
- Vallance H, Sinclair G, Rakic B, Stockler-Ipsiroglu S. Diagnostic yield from routine metabolic screening tests in evaluation of global developmental delay and intellectual disability. *Paediatr child health* 2021;26(6):344-8.
- van Karnebeek CD et Stockler-Ipsiroglu S. Early identification of treatable inborn errors of metabolism in children with intellectual disability: The Treatable Intellectual Disability Endeavor protocol in British Columbia. *Paediatr child health* 2014;19(9):469-71.
- Willemssen MH et Kleefstra T. Making headway with genetic diagnostics of intellectual disabilities. *Clin Genet* 2014;85(2):101-10.
- Wilson RD, De Bie I, Armour CM, Brown RN, Campagnolo C, Carroll JC, et al. Joint SOGC-CCMG Opinion for Reproductive Genetic Carrier Screening: An Update for All Canadian Providers of Maternity and Reproductive Healthcare in the Era of Direct-to-Consumer Testing. *J Obstet Gynaecol Can* 2016;38(8):742-62 e3.



#### Siège social

2535, boulevard Laurier, 5<sup>e</sup> étage  
Québec (Québec) G1V 4M3  
418 643-1339

#### Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12<sup>e</sup> étage, bureau 1200  
Montréal (Québec) H3A 2S9  
514 873-2563  
[inesss.qc.ca](http://inesss.qc.ca)

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

**Québec**

