

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Panel des erreurs innées de l'immunité par séquençage de nouvelle génération

Rapport d'évaluation sur le rapatriement
d'analyses réalisées hors Québec

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

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



Panel des erreurs innées de l'immunité par séquençage de nouvelle génération

Rapport d'évaluation sur le rapatriement d'analyses réalisées hors Québec

Rédaction

Louis-Philippe Bergeron-Sandoval
Sofiane Yacine Mersaoui
Léon Nshimyumukiza

Collaboration

Julie Nieminen

Coordination scientifique

Catherine Gravel
Thomas Mortier

Direction

Mélanie Caron
Mélanie Martin

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

Membres de l'équipe de projet

Auteure et auteurs principaux

Louis-Philippe Bergeron-Sandoval, Ph. D.
Sofiane Yacine Mersaoui, Ph. D. (jusqu'au 24 avril 2024)
Léon Nshimyumukiza, M. Sc., Ph. D

Repérage de l'information scientifique

Karine Bélanger, M.S.I.
Bin Chen, techn. docum

Soutien administratif

Michaela Gazemar, D.E.P., A.E.C.

Collaboratrice interne

Julie Nieminen, Ph. D.

Coordonnatrice et coordonnateur scientifique

Catherine Gravel, M. Sc., D.E.S.S.
Thomas Mortier, Pharm. D., M. Sc.

Directrice adjointe, volet innovation technologique et unité de biologie médicale et génomique

Mélanie Martin, PhD (depuis le 25 juin 2024)

Directrice

Mélanie Caron, Pharm. D, ICD.D

Équipe de l'édition

Jean Talbot
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de
Gilles Bordage, révision linguistique
Louis-Philippe Bergeron-Sandoval,
traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2024
ISBN 978-2-550-98709-3 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2024

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Panel des erreurs innées de l'immunité par séquençage de nouvelle génération - Rapport d'évaluation sur le rapatriement d'analyses réalisées hors Québec. État des connaissances rédigé par Louis-Philippe Bergeron-Sandoval, Sofiane Yacine Mersaoui et Léon Nshimyumukiza. Québec, Qc : INESSS; 2024. 31 p.

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

Comité consultatif

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

D^r Hugues Allard-Chamard, médecine interne, rhumatologie, CHUS, Sherbrooke

D^{re} Kathrine D'Astous-Gauthier, médecine interne, immunologie clinique et allergie, CHUS, Sherbrooke

D^r Charles A. Filion, médecine interne, immunologie clinique et allergie, HMR, Montréal

D^{re} Roxane Labrosse, pédiatrie, immunologie clinique et allergie, CHUSJ, Montréal

D^r Pierre Teira, pédiatrie, hématologie et oncologie, CHUSJ, Montréal

Déclaration d'intérêts

Les auteurs de ce rapport et les membres du comité consultatif déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts ou de rôles.

Responsabilité

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

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	V
SIGLES ET ACRONYMES	VIII
INTRODUCTION.....	1
1 MÉTHODOLOGIE	3
1.1 Démarche de revue de la littérature	3
1.2 Démarches participatives.....	3
2 DIMENSION POPULATIONNELLE	4
2.1 Brève description des maladies ciblées.....	4
2.2 Épidémiologie des erreurs innées de l'immunité.....	6
2.3 Évaluation clinique et diagnostic	6
2.4 Brève description de la situation actuelle au Québec.....	7
2.5 Besoins de santé non comblés	8
2.6 Indications et critères d'accès	9
2.6.1 Utilisation des panels virtuels ciblés et du panel global	12
2.6.2 Évaluation familiale et des cas avec un résultat négatif.....	12
3 DIMENSION CLINIQUE.....	13
3.1 Utilité clinique	13
3.1.1 Perspective du demandeur.....	13
3.1.2 Utilité clinique selon certaines études de synthèse	14
3.1.3 Positionnement international	14
3.2 Validité clinique.....	15
3.2.1 Preuves fournies par le demandeur	15
3.2.2 Vérification et validation des gènes	15
3.2.3 Mises à jour périodiques des panels virtuels.....	16
3.2.4 Rendement diagnostique.....	17
4 DIMENSION ORGANISATIONNELLE.....	19
4.1 Logistique et trajectoire des demandes d'analyse	19
4.2 Éléments à considérer pour l'implantation	20
4.2.1 Délai de réponse	20
4.2.2 Disponibilité des ressources et impact sur les interventions subséquentes	20
5 DIMENSION SOCIOCULTURELLE.....	22
5.1 Description des publications repérées.....	22
5.2 Recommandations des organisations d'intérêt	22
5.3 Contexte social et politique	23
5.4 Enjeux éthiques	23

6	DIMENSION ÉCONOMIQUE	24
6.1	Coûts des approches de SNG ciblées et pangénomiques pour le diagnostic des erreurs innées de l'immunité au Québec	24
6.2	Impact budgétaire.....	25
6.3	Enjeux économiques	28
	CONCLUSION	29
	RÉFÉRENCES.....	30

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Classification phénotypique et description des erreurs innées de l'immunité	5
Tableau 2	Rendement diagnostique observé pour différentes méthodes d'analyse par SNG.....	17
Tableau 3	Impact budgétaire du rapatriement des analyses pour le diagnostic moléculaire des erreurs innées de l'immunité réalisé par SNG du WES	26
Tableau 4	Impact budgétaire du rapatriement des analyses pour le diagnostic moléculaire des erreurs innées de l'immunité réalisé par SNG du WGS.....	27

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Algorithme clinique proposé pour l'investigation des erreurs innées de l'immunité	10
----------	---	----

RÉSUMÉ

Mise en contexte et mandat

Le mandat du Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM), dont fait partie le Centre québécois de génomique clinique (CQGC), est de répondre aux besoins actuels et futurs du réseau de la santé et des services sociaux dans les domaines du diagnostic moléculaire et de la médecine personnalisée, notamment en ce qui concerne le diagnostic des maladies rares et la cancérologie. À cette fin, le RQDM, soutenu par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), a entrepris un vaste projet de rehaussement technologique, de développement et de rapatriement d'analyses effectuées par séquençage de nouvelle génération (SNG).

À la demande du MSSS, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) réalise une appréciation de la pertinence, des enjeux et, lorsque cela est opportun, des modalités optimales d'implantation associés 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 au diagnostic moléculaire des erreurs innées de l'immunité (EII ou IEI, de l'anglais *inborn errors of immunity*).

Méthodologie

La démarche comprend une revue rapide de la documentation scientifique et grise, une analyse d'impact budgétaire ainsi que des consultations auprès de cliniciens. Seuls les documents présentant des revues de littérature ou des recommandations en lien avec l'utilisation d'un test par SNG pour le diagnostic moléculaire des EII 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 prises par les principales sociétés savantes ainsi que des données contextuelles et des savoirs expérientiels recueillis.

Dimension populationnelle

Les EII sont un groupe de maladies dans lesquelles certaines composantes du système immunitaire humain sont dysfonctionnelles. Ces maladies sont causées par des variants génétiques pathogéniques qui compromettent l'immunité innée et adaptative.

L'International Union of Immunological Societies (IUIS) a classifié les phénotypes et génotypes associés aux EII, identifiant à ce jour 485 phénotypes liés à 448 gènes. Les EII touchent autant les enfants que les adultes et peuvent se manifester avec un retard dans leur expression ou leur diagnostic. Les mécanismes génétiques, l'environnement et les pathogènes déclencheurs influencent la variabilité phénotypique de la maladie, qui peut se manifester par une susceptibilité accrue aux infections, des manifestations auto-inflammatoires, des allergies, un syndrome d'insuffisance médullaire et des tumeurs malignes.

Au Canada, 3 047 patients avec une EII étaient enregistrés en 2018 pour une prévalence de 8,2 par 100 000 personnes. Toutefois, la prévalence des EII au Québec demeure incertaine. Selon une analyse préliminaire réalisée par l'INESSS, en utilisant le registre des envois hors Québec, 566 demandes d'analyses par SNG pour le diagnostic des EII ont été enregistrées au cours de l'année 2022-2023. Les cliniciens consultés estiment que le volume de demandes pourrait doubler en 10 ans, portant le nombre d'analyses à environ 1 232 d'ici 2032. Du point de vue des cliniciens consultés, l'errance diagnostique et les temps d'attente pour un diagnostic génétique constituent des enjeux importants.

L'analyse génétique des EII proposée repose sur un total de 12 panels virtuels, soit 11 panels virtuels ciblés (9 à 228 gènes) et 1 panel global des EII (497 gènes) analysés à partir du séquençage de l'exome entier (WES). Cette approche par panels virtuels vise à limiter les risques associés à la découverte de variants de signification incertaine (VSI) et à accélérer l'analyse des résultats. Bien que l'approche par panels virtuels ciblés soit jugée convenable, les cliniciens consultés souhaitent avoir un accès facile au panel global (directement, de manière séquentielle ou en analyse « réflexe ») étant donné la variabilité des manifestations cliniques.

Dimension clinique

Utilité clinique

Selon la littérature, le diagnostic génétique des EII a un impact majeur sur la qualité de vie des patients. Il permet une prise en charge ciblée, une thérapie adaptée, l'anticipation des complications et l'orientation du conseil génétique.

Validité clinique

Les listes de gènes inclus dans les différents panels virtuels proposés ont été déterminées par le groupe de travail des EII du RQDM sur la base des preuves scientifiques disponibles au moment de la demande. D'après la demande, la sélection des gènes a été effectuée en se basant principalement sur la littérature scientifique et les recommandations de l'IUIS.

Les cliniciens consultés insistent sur l'importance d'une mise à jour régulière de la composition des panels virtuels pour suivre l'évolution rapide des nouvelles mutations associées aux EII. Dans le contexte de phénotypes atypiques ou complexes, certains cliniciens souhaiteraient également disposer d'un accès plus flexible aux données de l'exome. De plus, des recommandations ont été émises pour assurer la cohérence des indications de prescriptions et de la composition des panels.

Dimension organisationnelle

Selon les cliniciens consultés, l'élargissement des prescripteurs aux immunologues-allergologues, rhumatologues et hématologues pédiatres pourrait réduire les retards dans les diagnostics des EII. Ils soulignent également l'importance des formulaires de consentement et d'analyses génétiques dans la trajectoire des échantillons. De plus, ils jugent essentiel que des commentaires sur l'implication des variants et des gènes soient

inclus dans le rapport d'analyse et que les sources et scores utilisés pour évaluer les variants soient spécifiés.

En ce qui a trait aux délais pour l'obtention des résultats de l'analyse, un maximum de 3 mois pour la majorité des panels virtuels et de 3 semaines pour les panels du déficit immunitaire combiné sévère (SCID, de l'anglais *severe combined immunodeficiency*) et de la lymphohistiocytose hémophagocytaire (HLH, de l'anglais *hemophagocytic lymphohistiocytosis*) est jugé convenable par les membres du comité consultatif. Cependant, certains membres soulignent le manque de ressources en conseil génétique.

En outre, l'enjeu pour les régions éloignées réside dans l'accès aux expertises médicales. De plus, en raison des défis liés à l'évaluation précise du nombre d'analyses prévues et des besoins en outils bio-informatiques (licences, archivage des données), la disponibilité des ressources et l'impact sur les interventions subséquentes demeurent incertains.

Dimension socioculturelle

Des enjeux éthiques liés à la découverte de variants génétiques ont été soulevés, notamment en ce qui concerne la confidentialité et la protection des informations des patients. Certains cliniciens consultés suggèrent d'évaluer ces enjeux au sein du RQDM et de publier des données spécifiques aux populations du Québec, notamment en cas d'effet fondateur dans certaines régions. Des mécanismes doivent aussi être mis en place pour assurer un accès équitable au test génétique ainsi que pour la confidentialité et la protection des informations des patients.

Dimension économique

L'efficacité du séquençage de nouvelle génération pour le diagnostic moléculaire des EII est inconnue. Au cours des trois premières années, le rapatriement au Québec des analyses réalisées à l'extérieur pourrait générer des économies de 972 000 \$ (875 000 \$ à 1,07 M\$) ou de 354 000 \$ (318 000 \$ à 388 000 \$) si les analyses étaient réalisées à partir des données du WES ou à partir de celles du séquençage du génome entier (WGS), respectivement. Par conséquent, l'analyse de panels virtuels à partir de données WES serait l'option la plus abordable. L'impact budgétaire reste incertain en raison de la difficulté d'estimer le nombre exact d'analyses prévues, notamment celui des demandes distinctes d'autres panels des EII en cas de résultat négatif de la première analyse. De plus, les coûts des outils bio-informatiques (licences, archivage des données) n'ont pas été considérés. Ainsi, l'ajout de ces éléments pourrait réduire ces économies.

Conclusions

Cet état des connaissances se base sur une revue rapide de la littérature scientifique et grise, ainsi que sur des données contextuelles et des savoirs expérientiels. Il vise à outiller le MSSS dans sa décision de rapatrier les analyses génétiques permettant d'effectuer le diagnostic des EII. Dans le cadre de cet exercice, aucune préoccupation majeure n'a été relevée, mais des incertitudes liées aux ressources disponibles et à l'organisation des services au Québec ont été mises en évidence et devraient être explorées pour garantir une mise en œuvre optimale.

SUMMARY

Gene panel for the identification of inborn errors of immunity - Evaluation report on the repatriation of an analysis carried out outside of the province of Québec

Context and Mandate

The mandate of the Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM), which includes the Centre québécois de génomique clinique (CQGC), is to address the current and future needs of the health and social services network in the fields of molecular diagnostics and personalized medicine, particularly regarding the diagnosis of rare diseases and oncology. To this end, the RQDM, supported by the Ministry of Health and Social Services (MSSS), has undertaken a comprehensive project to enhance technology, develop, and repatriate analyses performed by next-generation sequencing (NGS). The deployment of this project undoubtedly brings opportunities and risks to the overall NGS service offering and requires thoughtful consideration.

At the request of the MSSS, the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) is conducting a rapid assessment of the relevance, issues, and, where appropriate, optimal implementation modalities associated with the repatriation of these analyses, from the overall perspective of the Quebec health care system. This report specifically addresses gene panels analyzed by NGS for the molecular diagnosis of inborn errors of immunity (IEI).

Method

The process involves a rapid review of scientific and gray literature, a budgetary impact analysis, and consultations with Quebec clinicians. Only documents presenting synthesized data or recommendations related to the use of NGS for IEI diagnosis were considered. INESSS established an advisory committee where members expressed their views on the various issues associated with the proposed analysis repatriation. The final conclusions are based on the triangulation of scientific data, positions taken by major consulted scientific societies, contextual information, and experiential knowledge.

Population Dimension

IEI are a group of diseases in which certain components of the human immune system are dysfunctional. These diseases are caused by pathogenic genetic variants that compromise both innate and adaptive immunity. The International Union of Immunological Societies (IUIS) has classified the phenotypes and genotypes associated with IEI and identified 485 phenotypes linked to 448 genes so far. IEI affect both children and adults and they sometimes manifest themselves due to delayed expression or diagnosis. Genetic mechanisms, environmental factors, and triggering pathogens influence the phenotypic variability of the disease, which can result in increased susceptibility to infections, autoinflammatory manifestations, allergies, bone marrow failure syndrome, and malignancies.

In Canada, 3,047 patients with EII were registered in 2018, resulting in the prevalence of 8.2 per 100,000. However, the prevalence of EII in Quebec remains uncertain. According to a preliminary analysis by the INESSS, using data from outside Quebec, 566 requests for NGS analyses for EII diagnosis were recorded during the 2022-2023 year. Clinicians consulted believe that the volume of requests could double within 10 years, resulting in approximately 1,232 tests by 2032. From the clinicians' perspective, the diagnostic odyssey and waiting times for genetic diagnosis are significant challenges.

The proposed genetic analysis for IEI is based on a total of 12 virtual panels analyzed from whole exome sequencing (WES) data: 11 targeted virtual panels (comprising 9 to 228 genes) and 1 core panel for IEI (consisting of 497 genes). This virtual panel approach aims to limit issues related to the discovery of variants of uncertain significance (VUS) and accelerate the analysis of sequencing results. While the targeted virtual panel approach is acceptable, clinicians emphasize the importance of easy access to the core panel (either directly or sequentially) due to the variability of clinical manifestations.

Clinical Dimension

Clinical Utility

The literature suggests the genetic diagnosis of EII has a major impact on patients' quality of life. It allows for targeted management, tailored therapy, anticipation of complications, and guidance for genetic counselling.

Clinical Validity

The gene lists included in the proposed virtual panels were determined by the RQDM IEI workgroup based on the literature and recommendations from the IUIS.

Clinicians consulted stress the need for regular updates to the virtual panel composition to keep up with the rapid evolution of new mutations associated with IEI. In the context of atypical or complex phenotypes, some clinicians would like more flexible access to exome data. Furthermore, recommendations have been issued to ensure consistency in prescribing indications and panel gene composition.

Organizational Dimension

According to the consulted clinicians, expanding the prescribers to include immunologists, allergists, rheumatologists, and pediatric hematologists could reduce delays in IEI diagnoses. They also emphasize the importance of consent and genetic analysis forms in the sample trajectory. In addition, the analysis report should include comments on variant and gene implications and specify the sources and scores used to evaluate variants.

In terms of turnaround time for obtaining analysis results, a maximum of 3 months for most virtual panels and 3 weeks for SCID and HLH panels appears acceptable. However, some committee members highlight the lack of genetic counselling resources. Furthermore, access to medical expertise is a major challenge for remote regions.

Resource availability and the impact on subsequent interventions also remain uncertain due to challenges related to accurately assessing the number of planned analyses and the requirements for bioinformatics tools (licenses, data archiving).

Sociocultural Dimension

Ethical issues related to the discovery of genetic variants have been raised, for those concerning patient confidentiality and information protection. Some consulted clinicians for this report suggest that these issues should be evaluated within the RQDM and data specific to Quebec populations should be published, especially in cases of founder effects in certain regions. Mechanisms to ensure equitable access to genetic testing, as well as confidentiality and patient information protection must also be established.

Economic Dimension

The efficiency of whole-genome sequencing for the molecular diagnosis of IEI is unknown. Over the first three years, repatriating analyses performed outside of Quebec could generate savings of \$ 0.972 million (\$ 0.875 million to \$1.07 million) or \$0.353 million (\$0.318 million to \$0.388 million) if analyses were performed using WES or whole genome sequencing (WGS) data, respectively. Hence, the analysis through virtual panels using WES data would be the most affordable option. The costs of bioinformatics tools (licenses, data storage) as well as requests for other IEI panels in case of negative results could reduce these savings.

Conclusions

This state of knowledge is based on a rapid review of scientific and gray literature, as well as contextual information and experiential knowledge. It aims to provide guidance to the MSSS in its decision to repatriate genetic analyses for the diagnosis of IEI. While no major concerns were identified during this exercise, uncertainties related to available resources and service organization in Quebec were highlighted and should be explored to ensure optimal implementation.

SIGLES ET ACRONYMES

AAIQ	Association des allergologues et immunologues du Québec
ADN	Acide désoxyribonucléique
AH50	Activité hémolytique de la voie alterne du complément
APIQ	Association des patients immunodéficients du Québec
ARN	Acide ribonucléique
CEREDIH	Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires
CH50	Complément sérique total
DHR	Dihydrorhodamine
DIP	Déficiences immunitaires primaires
CA-EBV	Virus d'Epstein-Barr actif chronique (de l'anglais <i>chronic active Epstein-Barr virus</i>)
CGH	Hybridation génomique comparative
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CHUSJ	Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine
CMA	Analyse chromosomique sur micropuce (de l'anglais <i>chromosomal microarray analysis</i>)
CQGC	Centre québécois de génomique clinique
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
DSQ	Dossier santé Québec
EII	Erreurs innées de l'immunité (ou IEI de l'anglais <i>inborn errors of immunity</i>)
FASL	Ligand Fas
FLH	Lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale (de l'anglais <i>familial hemophagocytic lymphohistiocytosis</i>)
HLH	Lymphohistiocytose hémophagocytaire (de l'anglais <i>hemophagocytic lymphohistiocytosis</i>)
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
ILD	Maladie pulmonaire interstitielle (de l'anglais <i>interstitial lung disease</i>)
IUIS	Union internationale des sociétés d'immunologie (de l'anglais <i>International Union of Immunological Societies</i>)
JMF	Jeffrey Modell Foundation
LCR	Liquide céphalo-rachidien
MLPA	Amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation (de l'anglais <i>multiplex ligation-dependent probe amplification</i>)
MSMD	Syndrome de prédisposition mendélienne aux infections mycobactériennes (de l'anglais <i>mendelian susceptibility to mycobacterial disease</i>)
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux

NHS	National Health Services
NK	Lymphocytes du système immunitaire inné capables de tuer
PIRD	Dysrégulation immunitaire primitive (de l'anglais <i>primary immune regulatory disorders</i>)
PQDNSU	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire
RDx	Rendement diagnostique
SCID	Déficit immunitaire combiné sévère (de l'anglais <i>severe combined immunodeficiency</i>)
SNG	Séquençage de nouvelle génération (ou NGS, de l'anglais <i>next generation sequencing</i>)
TREC	Cercles d'excision des récepteurs des lymphocytes T (de l'anglais <i>T-cell receptor excision circle</i>)
RQDM	Réseau québécois de diagnostic moléculaire
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VNC	Variations du nombre de copies
VP	Valeur pondérée
VSI	Variant de signification incertaine
WES	Séquençage de l'exome entier (de l'anglais <i>whole exome sequencing</i>)
WGS	Séquençage du génome entier (de l'anglais <i>whole genome sequencing</i>)

INTRODUCTION

Nature de la demande présentée à l'INESSS

Les demandes d'autorisation visant des services de biologie médicale non disponibles au Québec impliquent majoritairement le séquençage à 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 ce type d'analyse. Dans l'optique de réaliser des économies d'échelle et de favoriser une utilisation plus judicieuse de tels tests, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a entrepris, en collaboration avec le Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM), de rapatrier plusieurs analyses effectuées par séquençage de nouvelle génération (SNG). Le déploiement de ce projet entraîne indubitablement des possibilités et des risques relativement à l'offre de service globale et impose une réflexion à cet égard.

À la demande du MSSS, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) réalise une appréciation de la pertinence, des enjeux et, lorsque cela est opportun, des modalités optimales d'implantation associés au rapatriement de ces analyses, et ce, dans la perspective globale du système de santé québécois.

Cet état des connaissances traite des panels de gènes analysés par SNG destinés au diagnostic moléculaire des erreurs innées de l'immunité (EII ou IEI, de l'anglais *inborn errors of immunity*).

Description de la demande

Laboratoire demandeur¹	Grappe Montréal - CHU Sainte-Justine (CHUSJ) (février 2023)
Laboratoires désignés²	▪ Grappe Montréal - CHU Sainte-Justine ▪ Grappe Montréal - CUSM ▪ Grappe Montréal - CHUM
Nom de l'analyse	Panels des erreurs innées de l'immunité
Population cible	Enfants et adultes avec une présentation clinique évocatrice d'une EII d'origine génétique
Intervention proposée	Analyses réalisées à partir des données de séquençage de l'exome entier (ou WES, de l'anglais <i>whole exome sequencing</i>). Au total, 12 panels virtuels (<i>in silico</i>) différents, qui comprennent entre 9 et 497 gènes associés à des EII, pourront être analysés en fonction du phénotype et du contexte clinique.
Comparateurs	▪ Analyses similaires réalisées à l'extérieur de la province ▪ Analyses réalisées à partir des données de séquençage du génome entier (ou WGS, de l'anglais <i>whole genome sequencing</i>)
Modalités, trajectoire de l'échantillon et temps de réponse	Ces analyses seront effectuées sur de l'ADN extrait d'échantillons de sang périphérique ou de tissus. Le séquençage sera effectué sur une plateforme NextSeq (Illumina ^{MC}) au CQGC et interprété dans un des laboratoires suprarégionaux désignés.
Valeur pondérée³	La valeur pondérée (VP) est de 405 pour la production du WES et de 199 pour l'interprétation des données, soit une VP globale de 604.
Analyses prévues annuellement	Le demandeur estime que le CHUSJ envoie environ 150 analyses génétiques par année dans des laboratoires situés en dehors de la province pour le diagnostic des EII. Aucune précision sur la volumétrie annuelle pour l'ensemble du Québec n'a été fournie par le demandeur.

Sigle et acronymes : ADN : acide désoxyribonucléique; CHUSJ : Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine; CQGC : Centre québécois de génomique clinique; EII : erreurs innées de l'immunité; VP : valeur pondérée; WES : séquençage de l'exome entier (de l'anglais *whole exome sequencing*); WGS : séquençage du génome entier (de l'anglais *whole genome sequencing*).

¹ Dans le cadre des travaux du RQDM, le laboratoire demandeur (ci-après nommé « demandeur ») est celui qui porte la responsabilité de proposer au MSSS une offre de service qui permettra de rapatrier ou de développer une nouvelle analyse en SNG. Les détails cliniques, analytiques et organisationnels entourant cette nouvelle offre de service doivent être déterminés en partenariat avec les autres laboratoires du réseau initialement désignés par le MSSS pour offrir un service similaire au terme du déploiement de ladite analyse.

² Laboratoires de biologie médicale du réseau de la santé et des services sociaux mandatés par le MSSS pour réaliser une analyse de laboratoire.

³ La valeur pondérée est la valeur associée à chacune des procédures du Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale (ci-après nommée *Répertoire*) qui reflète les ressources nécessaires (humaines et matérielles) à la réalisation de la procédure.

1 MÉTHODOLOGIE

L'évaluation a été réalisée selon l'approche basée sur l'appréciation globale de la valeur que l'INESSS préconise dans son *Énoncé de principes et fondements éthiques*⁴, et qui stipule qu'une intervention apporte de la valeur dans la mesure où son usage ou sa mise en place contribue à la triple finalité du système de santé et de services sociaux (dimensions clinique, populationnelle et économique) dans le contexte québécois (dimensions organisationnelle et socioculturelle).

1.1 Démarche de revue de la littérature

La démarche comprend une revue rapide de la littérature scientifique et grise. Pour plus d'information, la méthodologie est détaillée dans les annexes A à C et la sélection des études est présentée à l'annexe D du document *Annexes complémentaires*. Sauf si mentionné, seules des revues de littérature ou des recommandations en lien avec la prise en charge des EII ont été retenues. La sélection, l'évaluation, l'extraction et la synthèse des informations pertinentes à partir des documents ont été effectuées par deux professionnels scientifiques. L'évaluation de la qualité méthodologique et du niveau de preuve est présentée dans l'annexe E du document *Annexes complémentaires*.

1.2 Démarches participatives

L'INESSS a mis sur pied un comité consultatif constitué de cinq cliniciens. Les membres ont été invités à s'exprimer sur les panels et les gènes proposés par le demandeur ainsi que les différents enjeux associés au rapatriement de ces analyses. Une synthèse narrative de ces données a été réalisée. Les conclusions sont issues de la triangulation des données scientifiques, des positions prises par les principales sociétés savantes ainsi que des données contextuelles et des savoirs expérientiels recueillis.

Les personnes consultées ont rempli un formulaire de déclaration des conflits d'intérêts et de rôles. Les conflits ont été gérés conformément à la Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs de l'INESSS.

⁴ INESSS. Énoncé de principes et fondements éthiques - Cadre d'appréciation de la valeur des interventions en santé et en services sociaux. Québec, Canada : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS); 2021. Juin 2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuAdmin/INESSS-Enonce-de-principes-2021_VF.pdf (consulté le 15 avril 2024).

2 DIMENSION POPULATIONNELLE

EN RÉSUMÉ

- Selon l'IUIS, les EII comprennent 485 phénotypes associés à au moins 448 gènes identifiés à ce jour. Elles peuvent être divisées en 10 catégories phénotypiques qui aident à classer et à comprendre les troubles immunologiques héréditaires ou acquis associés aux EII.
- Au Canada, 3 047 patients avec une EII étaient enregistrés en 2018 pour une prévalence de 8,2 par 100 000 personnes. Toutefois, la prévalence des EII au Québec demeure incertaine.
- Selon une analyse préliminaire réalisée par l'INESSS à partir du registre des envois hors Québec, 566 demandes d'analyses par SNG pour le diagnostic des EII ont été enregistrées en 2022-2023.
- Les cliniciens consultés estiment que le volume de demandes pourrait doubler en 10 ans, le nombre d'analyses passant à environ 1 232 d'ici 2032.
- Selon la perspective des cliniciens consultés, l'errance diagnostique et les temps d'attente pour un diagnostic génétique constituent des enjeux importants pour la qualité de vie de certains patients suspectés d'EII.
- Bien que les cas soient rares, le nombre cumulé de patients avec une EII représente une charge importante pour le Québec.
- Un total de 12 panels virtuels, soit 11 sous-panels spécifiques (9 à 228 gènes) et 1 panel global des EII (497 gènes), analysés à partir du WES, sont privilégiés par le demandeur pour le diagnostic des EII.
- La majorité des cliniciens consultés considèrent que l'algorithme synthèse des EII est adéquat, mais devrait inclure les phénotopies (dans le contexte d'une suspicion de mutations somatiques) qui ne sont pas comprises dans les panels virtuels du demandeur.
- Puisque les manifestations cliniques sont variables et que les panels virtuels peuvent être insuffisants dans certaines situations, les cliniciens consultés jugent souhaitable d'avoir un accès facile au panel global des EII, soit directement, soit de manière séquentielle.

2.1 Brève description des maladies ciblées

Les erreurs innées de l'immunité (EII) sont un groupe de maladies dans lesquelles certaines des composantes du système immunitaire humain sont dysfonctionnelles. Ces maladies sont causées par des variants génétiques pathogéniques qui compromettent l'immunité innée et adaptative [Tangye *et al.*, 2022]. Le demandeur et les cliniciens consultés dans le cadre de ces travaux privilégient le terme EII plutôt qu'immunodéficiences primaires (DIP), historiquement utilisées, afin d'inclure certaines anomalies de la fonction du système immunitaire.

La recherche documentaire a permis de repérer 2 publications de l'International Union of Immunological Societies (IUIS) qui classifient les phénotypes et les génotypes associés aux EII [Bousfiha *et al.*, 2022; Tangye *et al.*, 2022]. Selon cette classification de l'IUIS, les

EII comprennent 485 phénotypes qui peuvent être associés à au moins 448 gènes identifiés à ce jour. Différents types de variants dans un même gène peuvent provoquer des signes cliniques différents des EII [Tangye *et al.*, 2022]. Ces mutations peuvent entraîner une altération de la fonction de la protéine codée et se manifestent de différentes manières : autosomique dominante, récessive ou liée au chromosome X, avec une pénétrance complète ou incomplète [Tangye *et al.*, 2022]. Des phénocopies associées à des mutations somatiques sont également possibles. Les EII touchent donc autant les enfants que les adultes et peuvent se révéler avec un retard dans leur expression ou leur diagnostic.

Les mécanismes génétiques, l'environnement ainsi que les pathogènes déclencheurs influencent les différences phénotypiques de la maladie. En effet, sa manifestation clinique résulte d'une combinaison variable de susceptibilité accrue aux infections, de manifestations auto-inflammatoires, d'allergies, de syndrome d'insuffisance médullaire et de tumeurs malignes [Lee et Abraham, 2021].

Le [tableau 1](#) présente, selon le comité de l'IUIS [Tangye *et al.*, 2022], 10 catégories phénotypiques qui aident à classifier et à comprendre les troubles immunologiques héréditaires ou acquis associés aux EII.

Tableau 1 Classification phénotypique et description des erreurs innées de l'immunité

CATÉGORIE	DESCRIPTION
Déficits immunitaires combinés	Déficiences, comme les SCID, qui affectent à la fois l'immunité cellulaire et humorale.
Déficits immunitaires combinés avec symptômes associés	Déficiences qui combinent des altérations de l'immunité humorale et cellulaire avec d'autres manifestations cliniques, telles que des anomalies du développement, des troubles métaboliques ou des dysfonctionnements d'organes spécifiques.
Déficits en anticorps	Déficiences caractérisées par une altération de l'immunité humorale et de la production d'anticorps, ce qui rend les patients plus susceptibles aux infections bactériennes récurrentes.
Maladies de dysfonction immunitaire	Conditions, comme la lymphohistiocytose hémophagocytaire, où la régulation de l'immunité est perturbée, menant à l'auto-immunité, à l'inflammation ou à la susceptibilité aux infections récurrentes.
Défauts congénitaux des phagocytes	Déficiences affectant la fonction des cellules phagocytaires, comme les neutrophiles, qui jouent un rôle essentiel dans la défense contre les infections.
Défauts de l'immunité intrinsèque et innée	Déficiences affectant les mécanismes phagocytaires et inflammatoires de la défense immunitaire innée qui rend les patients plus susceptibles aux infections virales, bactériennes, fongiques ou parasitaires.

CATÉGORIE	DESCRIPTION
Maladies auto-inflammatoires	Troubles caractérisés par une activation excessive du système immunitaire, entraînant une inflammation chronique sans cause infectieuse évidente.
Déficiences du complément	Anomalies du système du complément, un ensemble de protéines du système immunitaire jouant un rôle dans l'inflammation et la destruction des cellules étrangères, qui entraînent des infections récurrentes.
Insuffisances médullaires	Troubles qui affectent la production de cellules sanguines dans la moelle osseuse, ce qui peut entraîner une immunodéficience.
Phénocopies	Conditions qui imitent les EII, mais qui sont causées par des facteurs environnementaux, des auto-anticorps, des mutations somatiques ou d'autres causes.

Source : Bousfiha *et al.* [2022].

Sigles et acronymes : EII : erreurs innées de l'immunité; SCID : déficit immunitaire combiné sévère (de l'anglais *severe combined immunodeficiency*).

2.2 Épidémiologie des erreurs innées de l'immunité

La recherche documentaire a permis de repérer 1 revue systématique [Abolhassani *et al.*, 2020] sur l'épidémiologie des EII qui inclut la prévalence et les facteurs prédisposant dans différentes populations. Toutefois, la qualité de cette revue systématique est jugée très faible (annexe E du document *Annexes complémentaires*).

Abolhassani et ses collègues [2020] estiment, sur la base des registres disponibles de 80 pays, que 104 614 patients atteints d'une EII ont été signalés à l'échelle mondiale en 2020. Ce nombre correspond à une prévalence mondiale de 1,3 par 100 000 personnes. Au Canada, 3 047 patients avec une EII étaient enregistrés en 2018 pour une prévalence de 8,2 par 100 000. La déficience en anticorps (51,9 % des patients) et l'immunodéficience combinée (10,8 % des patients) sont les EII le plus fréquemment signalées dans le monde [Abolhassani *et al.*, 2020]. L'annexe F du document *Annexes complémentaires* présente la proportion de patients souffrant des autres troubles liés aux EII.

2.3 Évaluation clinique et diagnostic

La recherche documentaire a permis de repérer 1 revue narrative [Moratti *et al.*, 2022] sur l'évaluation clinique et les analyses en laboratoire effectuées pour le diagnostic des EII innée et intrinsèque. Une fiche informative de l'Association des allergologues et immunologues du Québec (AAIQ)⁵ a également été consultée. Bien que variables en

⁵ Information tirée du site de l'AAIQ à l'adresse suivante : https://allerg.qc.ca/Information_allergique/6_1_primaire.html (consulté le 15 avril 2024).

fonction des causes et de la sévérité de la maladie, les étapes principales pour un diagnostic d'EII, qui proviennent de ces sources documentaires, se résument à l'évaluation des éléments suivants :

- antécédents médicaux du patient;
- antécédents familiaux (diagnostic établi ou infection récurrente chez d'autres membres de la famille);
- présence de signes extra-immunologiques, y compris des conditions syndromiques ou d'autres signes cliniques connus pour être associés aux EII;
- signes cliniques chez le patient, indiquant directement ou indirectement une susceptibilité à des infections récurrentes, persistantes ou inhabituellement graves ou opportunistes, ou des problèmes dans les fonctions immunitaires;
- confirmation par des tests immunologiques en laboratoire, afin de démontrer des altérations dans le nombre ou la fonction des cellules T, des cellules B, des neutrophiles ou du complément;
- confirmation avec des analyses génétiques par séquençage de nouvelle génération (SNG) de gènes ciblés, ou par SNG de l'exome entier (WES) ou du génome entier (WGS).

2.4 Brève description de la situation actuelle au Québec

La prévalence des EII au Québec demeure incertaine. Cependant, le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire (PQDNSU)⁶ offre, depuis décembre 2023, le dépistage du déficit immunitaire combiné sévère (SCID, de l'anglais *severe combined immunodeficiency*) à tous les bébés nés dans la province. Selon une analyse des bases de données médico-administratives du Québec réalisée par l'INESSS en 2020 [INESSS, 2022], les SCID ont une prévalence estimée de 1 cas sur 38 000 naissances. Une suspicion de SCID est considérée comme une condition clinique urgente.

Pour les autres troubles immunitaires associés aux EII, l'AAIQ⁷ suggère que la prise en charge débute avec une consultation médicale en immunologie et l'évaluation des antécédents médicaux du patient. Lorsqu'un diagnostic clinique est suspecté, le médecin spécialiste peut demander des tests approfondis, qui sont parfois réalisés dans des centres spécialisés.

⁶ Information tirée du site du MSSS à l'adresse suivante : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/perinatalite/depistage-neonatal/> (consulté le 15 avril 2024).

⁷ Information tirée du site de l'AAIQ à l'adresse suivante : https://allerg.qc.ca/Information_allergique/6_1_primaire.html (consulté le 15 avril 2024).

Selon les cliniciens consultés, les analyses immunologiques et génétiques permettent habituellement de confirmer le diagnostic clinique des EII. Toutefois, dans le cas d'une forte suspicion clinique, d'antécédents familiaux ou du chevauchement de plusieurs phénotypes, il est préférable d'opter rapidement pour une analyse génétique, car les tests immunologiques sont parfois difficilement accessibles et plus coûteux.

Selon une analyse préliminaire réalisée par l'INESSS à partir du registre des envois hors Québec, 371, 486 et 566 demandes d'analyses par SNG pour le diagnostic des EII ont été enregistrées pour les périodes 2020-2021, 2021-2022 et 2022-2023 respectivement. De ce nombre, le demandeur estime que le CHUSJ envoie environ 150 analyses génétiques par année dans des laboratoires situés en dehors de la province pour le diagnostic des EII chez des enfants. Bien que les cas soient rares, le nombre cumulé de patients avec une EII représente, selon le demandeur, une charge importante pour le Québec.

En raison de nouveaux critères d'accès à l'analyse, d'un potentiel élargissement des prescripteurs habilités, de la consanguinité dans certains groupes de la population et des nouvelles paires de gènes-phénotype associées aux EII qui sont trouvés chaque année, les cliniciens consultés considèrent que le volume d'analyses pourrait augmenter. Chez la population adulte, ils estiment que le volume pourrait doubler en 10 ans, le nombre d'analyses passant à environ 1 232 d'ici 2032. L'augmentation du volume des analyses chez les enfants serait proportionnelle à la croissance de la population en général.

2.5 Besoins de santé non comblés

Selon les cliniciens consultés, l'errance diagnostique constitue un enjeu important pour la qualité de vie de certains patients. Ils rapportent des temps d'attente de deux ans pour qu'un patient adulte soit suivi en génétique et reçoive une prescription d'un médecin spécialiste pour une analyse génétique des EII. D'autres soulignent que les temps de réponse sont trop longs pour certains cas critiques, notamment les patients hospitalisés avec suspicion de SCID ou de lymphohistiocytose hémophagocytaire (ou HLH, de l'anglais *hemophagocytic lymphohistiocytosis*).

Contrairement à l'errance diagnostique parfois observée chez certains patients adultes, les patients pédiatriques sont, selon les cliniciens consultés, identifiés et pris en charge dans le réseau, sans problème ou limitation d'accès aux analyses. Cependant, un accès encore plus rapide au diagnostic génétique pourrait être particulièrement bénéfique, surtout lorsque le diagnostic moléculaire permet de préciser le pronostic et d'orienter le choix du traitement, comme la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

La recherche documentaire a également permis d'identifier d'autres besoins de santé, liés au sous-diagnostic potentiellement important des EII [Abolhassani *et al.*, 2020] et aux incertitudes, en l'absence d'un registre québécois, sur la prévalence des EII.

2.6 Indications et critères d'accès

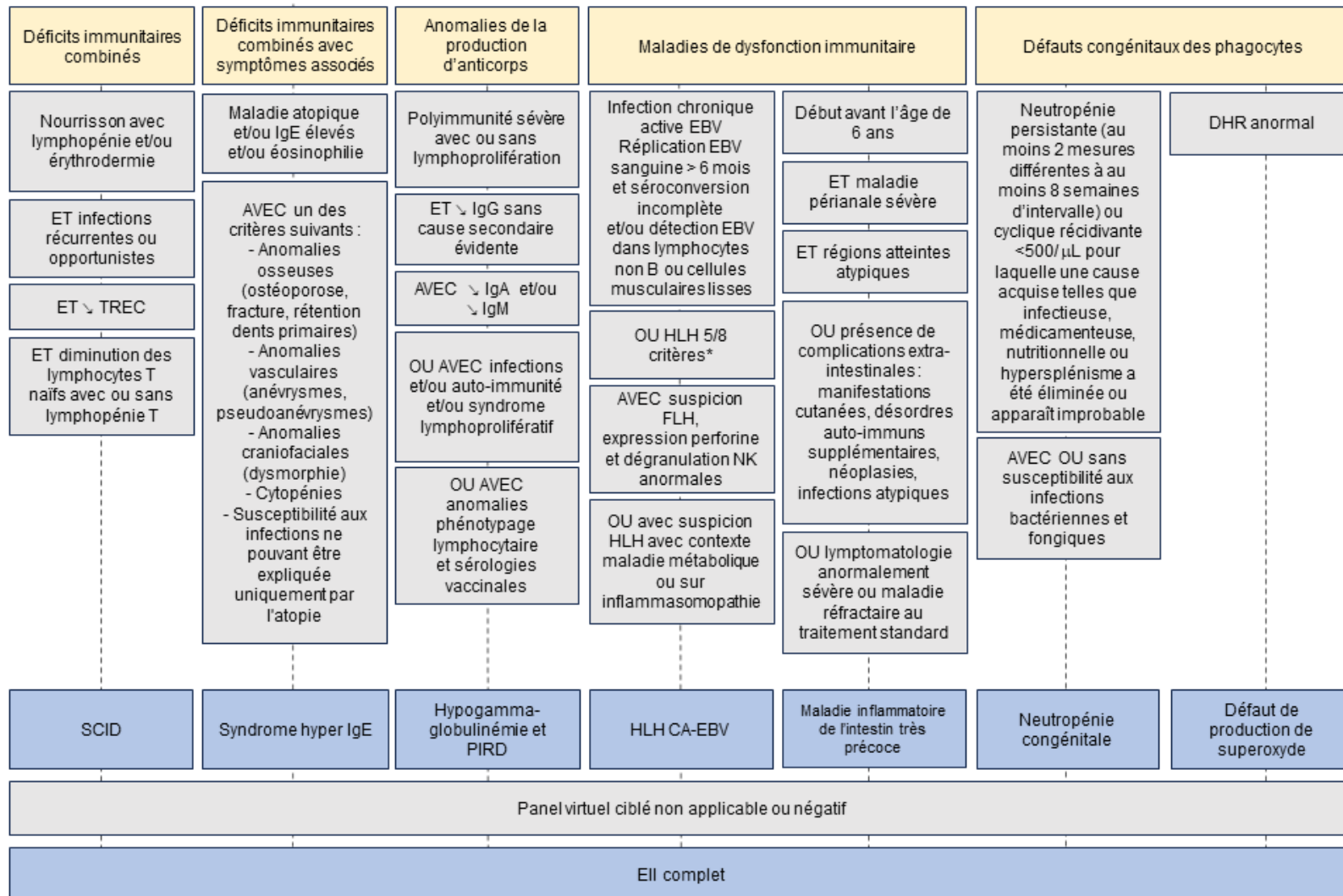
Selon le demandeur, le WES avec application de panels virtuels s'avère le meilleur choix en termes d'efficacité clinique et économique étant donné la grande hétérogénéité génétique des EII et le grand nombre de gènes impliqués. Un total de 12 panels virtuels, soit 11 panels virtuels ciblés (9 à 228 gènes) et 1 panel global (*core panel*) des EII, (497 gènes) sont privilégiés.

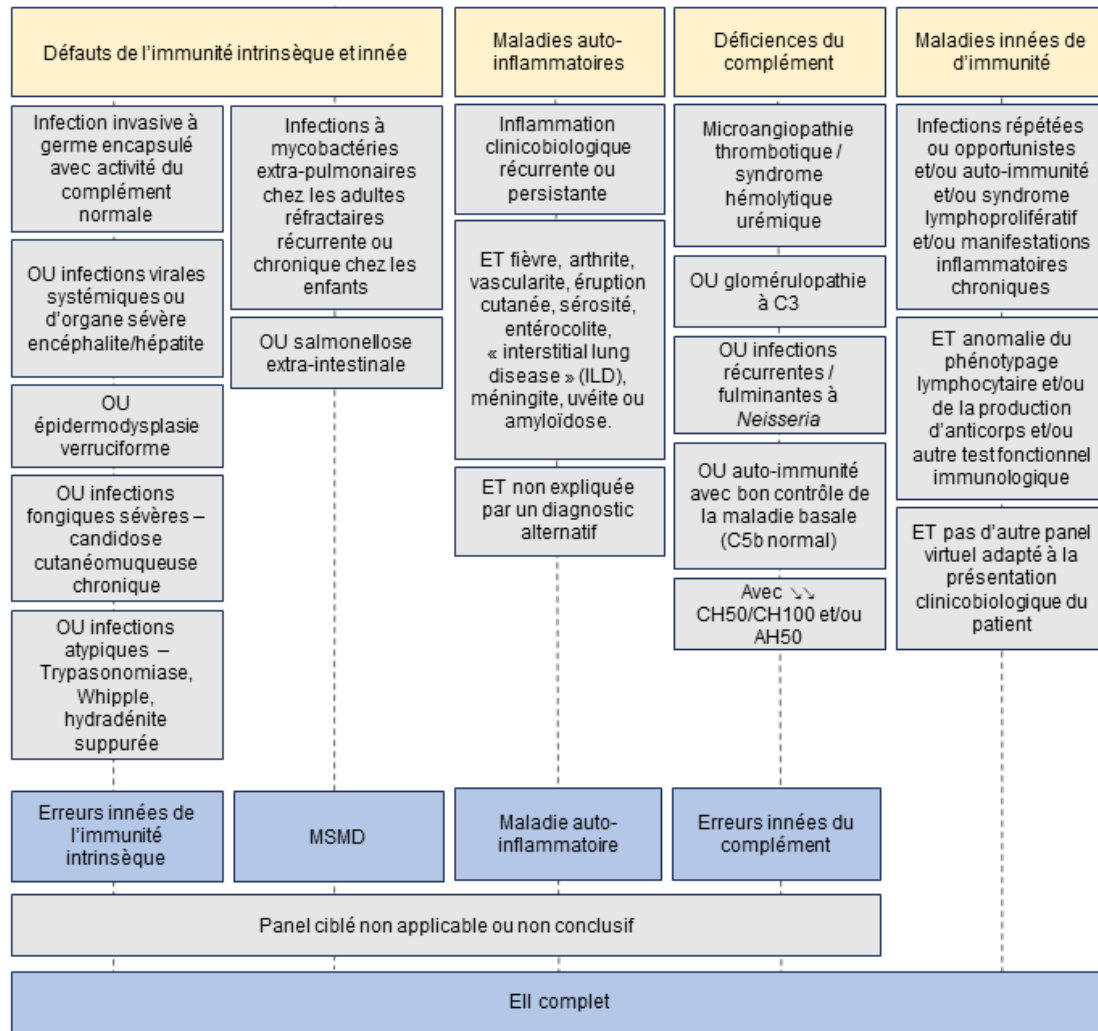
L'ensemble des critères d'accès et des présentations cliniques associés aux panels virtuels proposés par le demandeur se retrouvent dans l'algorithme synthèse présenté dans la [figure 1](#) et dans l'annexe G-1 du document *Annexes complémentaires*. Ces critères permettent l'investigation de patients suspectés d'EII dont la présentation clinique et biologique est extrêmement variable. Les membres du comité consultatif sont d'avis que les critères sont suffisamment larges pour répondre aux besoins en pédiatrie. Pour la population adulte, qui présente souvent des phénotypes moins clairement associés avec une EII, les cliniciens consultés jugent important que plusieurs panels virtuels puissent être demandés de façon concomitante en fonction de la présentation clinique d'un patient. De plus, d'autres considèrent que le prescripteur devrait pouvoir avoir accès à ces panels, selon son jugement clinique, même si les critères d'accès proposés ne sont pas satisfaits.

Ces panels sont destinés aux patients avec suspicion ou diagnostic clinique d'une EII pour compléter l'information obtenue par l'évaluation clinique et les analyses de laboratoire résumées dans l'annexe G-2 du document *Annexes complémentaires*.

Il est toutefois à noter que les panels virtuels et l'algorithme proposés par le demandeur ne sont pas indiqués dans les cas de phénocopies associées à l'EII. Bien que certains cliniciens confirment que les phénocopies peuvent être exclues de l'algorithme et devraient plutôt être investiguées séparément, la majorité estime qu'elles devraient être incluses lorsque des mutations somatiques sont suspectées d'être en cause. Dans ce cas, la prescription de l'analyse devrait être encadrée par un conseil génétique et le rapport devrait spécifier les limites de l'analyse, notamment concernant le seuil de détection des variants de faible fréquence allélique et l'impossibilité de diagnostiquer les phénocopies autres que celles causées par des mutations somatiques (p. ex. auto-anticorps, facteurs environnementaux).

Figure 1 Algorithme clinique proposé pour l'investigation des erreurs innées de l'immunité





Algorithme clinique comprenant les catégories de phénotypes (jaune), les présentations cliniques et biologiques (gris) et les panels virtuels (bleu) proposés par le demandeur

Source : Algorithmes proposés par le demandeur et adaptés selon les catégories des EII.

* Les critères HLH incluent (1) fièvre > 38,5 Celsius, (2) splénomégalie, (3) cytopénies ≥ 2 lignées (Hb < 90g/l (100 si âge < 4 semaines), plaquettes < 100 x 10⁹/l, neutrophiles < 1 x 10⁹/l), (4) hypertriglycéridémie (≥ 3 mmol/l à jeun) et/ou hypofibrinogénémie (fibrinogène < 1,5 g/l), (5) hyperferritinémie ≥ 500 µg/l, (6) sCD25 > 2400 U/ml ou excès de lymphocytes T activés (> 15 % de HLA-Dr+ T cells), (7) activité des cellules NK nulle ou abaissée, (8) images d'hémophagocytose : moelle osseuse, ganglion, rate, LCR.

Sigles et acronymes : AH50 : activité hémolytique de la voie alterne du complément (de l'anglais *alternative complement*); C : composant du complément; CA-EBV : virus d'Epstein-Barr actif chronique (de l'anglais *chronic active Epstein-Barr virus*); CH50 (CH100) : complément sérique total (de l'anglais *haemolytic complement*); DHR : dihydrorhodamine; EII : erreurs innées de l'immunité; FASL : ligand Fas; FLH : lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale (de l'anglais *familial hemophagocytic lymphohistiocytosis*); HLH : lymphohistiocytose hémophagocytaire (de l'anglais *hemophagocytic lymphohistiocytosis*); Ig : immunoglobuline; ILD : maladie pulmonaire interstitielle (de l'anglais *interstitial lung disease*); LCR : liquide céphalorachidien; MSMD : syndrome de prédisposition mendélienne aux infections mycobactériennes (de l'anglais *mendelian susceptibility to mycobacterial disease*); NK : lymphocytes du système immunitaire inné capables de tuer (de l'anglais *natural killer cells*); PIRD : dysrégulation immunitaire primitive (de l'anglais *primary immune regulatory disorders*); SCID : déficit immunitaire combiné sévère (de l'anglais *severe combined immunodeficiency*); TREC : cercles d'excision des récepteurs des lymphocytes T (de l'anglais *T cell receptor excision circles*); VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

2.6.1 Utilisation des panels virtuels ciblés et du panel global

Des panels virtuels ciblés seront offerts en fonction de la présentation clinique qui correspond à chaque catégorie des EII, ce qui permet de limiter le risque de découverte de variants de signification incertaine (VSI). Toutefois, le panel global est indiqué pour les patients avec un tableau clinique⁸ d'une EII pour lequel aucun panel virtuel ciblé n'est adapté.

Les cliniciens consultés confirment que les panels virtuels, restreints à une catégorie des EII, diminuent le risque de découverte de VSI et offrent l'avantage d'un accès plus rapide aux résultats. Cependant, l'accessibilité du panel global reste essentielle selon eux, soit directement, soit de manière séquentielle à la suite d'un résultat négatif par panel virtuel ciblé. L'option d'un accès automatique (ou « réflexe ») au panel global dans le formulaire de prescription devrait être incluse, selon certains cliniciens, pour réduire le retard de diagnostic chez certains patients, notamment dans le contexte d'un phénotype complexe ou en situation d'urgence. Cette option devrait être considérée selon le jugement du prescripteur avec le consentement du patient.

2.6.2 Évaluation familiale et des cas avec un résultat négatif

Le séquençage pangénomique en trio parents-enfants pourrait être offert afin de tester les apparentés atteints ou à risque d'être porteurs d'un variant familial dans un gène. Selon les cliniciens consultés, cette approche pourrait également être réalisée soit en présence d'une histoire familiale positive, soit dans le cas d'une suspicion de mutations composites hétérozygotes, ou pour la recherche de variants potentiellement *de novo*.

En conformité avec une éventuelle politique du RQDM et après une évaluation en génétique médicale, l'analyse de l'exome complet pourrait être envisagée pour les patients ayant obtenu un résultat négatif malgré une forte suspicion d'EII. Le comité consultatif est d'avis que l'analyse de l'ensemble des données du WES devrait être offerte selon la suspicion du clinicien, l'évaluation des risques et des avantages, ainsi que l'implication de la génétique médicale dans l'évaluation du cas. Dans ce contexte, la procédure et le format d'accès à ces données brutes devront être précisés. D'autres considérations éthiques doivent également être prises en compte et l'accès à ce test doit être restreint pour qu'il soit proposé uniquement dans les contextes appropriés et encadré par un conseil génétique.

Toujours selon le comité consultatif, considérant sa capacité accrue à détecter les variants structuraux et le nombre de copies, l'accès au WGS pourrait aussi être pertinent pour certains patients, mais cela reste rare et spécifique aux cas sans diagnostic par WES.

⁸ Selon la demande, un tableau clinique compatible avec une EII comprend soit une infection répétée ou opportuniste, une auto-immunité, un syndrome lymphoprolifératif et/ou une manifestation inflammatoire chronique qui est accompagné d'une anomalie biologique, notamment une anomalie du phénotypage lymphocytaire, de la production d'anticorps et/ou d'une autre fonction immunologique.

3 DIMENSION CLINIQUE

EN RÉSUMÉ

Utilité clinique

- Selon les cliniciens et la littérature consultés, les analyses génétiques permettent habituellement de confirmer le diagnostic clinique des EII.
- Le diagnostic génétique permettrait une prise en charge personnalisée, une thérapie adaptée, l'anticipation des complications et l'orientation du conseil génétique.

Validité clinique

- Les listes de gènes inclus dans les différents panels virtuels proposés ont été déterminées par le groupe de travail des EII du RQDM sur la base des preuves scientifiques disponibles au moment de la demande.
- Selon une analyse sommaire réalisée par l'INESSS, l'association avec un phénotype des EII est jugée « définitive » pour 89,9 % (447/497), « forte » pour 2,4 % (12/497), « modérée » pour 4,6 % (23/497) et « limitée » pour 3,0 % (15/497) des gènes dans les panels virtuels proposés.
- La composition des panels virtuels a également été validée par les membres du comité consultatif qui appuient le choix des gènes et soulignent que les gènes émergents permettent le diagnostic des EII qui seraient associées à des mutations peu connues ou nouvellement découvertes.
- Certains membres du comité consultatif sont d'avis que les indications de prescriptions devraient être cohérentes avec la composition des panels, notamment pour les panels avec une indication pour les cercles d'excision des récepteurs des lymphocytes T (ou TREC, de l'anglais *T-cell receptor excision circle*).
- Selon le demandeur, une veille scientifique sera effectuée afin de maintenir à jour, dans la mesure du possible, la liste de gènes dans les panels virtuels.
- L'hétérogénéité du rendement diagnostique entre les études (intervalle de 10 % à 100 %) est principalement le résultat de différences dans les populations, mais elle est également influencée par des méthodes variables d'analyse par SNG.

3.1 Utilité clinique

3.1.1 Perspective du demandeur

Selon le demandeur, les panels proposés pour l'investigation des EII permettent de clarifier le diagnostic clinique, d'évaluer le pronostic, d'adapter la prise en charge médicale et peuvent mener à l'offre d'un service de diagnostic prénatal ainsi qu'à des conseils en génétique.

3.1.2 Utilité clinique selon certaines études de synthèse

Parmi la documentation repérée pour les présents travaux, 1 revue narrative [Chinn et Orange, 2020] et 1 revue systématique [Yska *et al.*, 2019] ont été retenues sur l'utilité clinique des analyses par SNG pour le diagnostic des EII. La qualité de cette revue systématique [Yska *et al.*, 2019] est jugée très faible (annexe E du document *Annexes complémentaires*).

Le diagnostic génétique des EII est important puisqu'il permettrait de mettre fin à l'errance diagnostique des patients, de comprendre le mécanisme moléculaire de la maladie, d'amorcer une thérapie ciblée et de fournir des conseils génétiques ainsi que des avis en matière de reproduction [Yska *et al.*, 2019]. Lorsqu'un diagnostic génétique définitif est obtenu, un traitement curatif peut parfois être recommandé, tel qu'une thérapie de substitution aux immunoglobulines, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou une thérapie génique [Yska *et al.*, 2019].

Les cliniciens consultés confirment que le diagnostic génétique a un impact majeur sur la qualité de vie des patients, comme rapporté dans la littérature. Il permettrait en plus une prise en charge personnalisée et l'anticipation des complications. Par exemple, en pédiatrie, cette approche permettrait, selon les cliniciens, d'identifier la cause génétique dans 70 % des cas.

3.1.3 Positionnement international

La recherche documentaire a permis de repérer 3 publications de sociétés savantes [Bousfiha *et al.*, 2022; Quinn *et al.*, 2022; Tangye *et al.*, 2022] qui portent sur le diagnostic génétique des EII. La qualité méthodologique de ces publications a été évaluée de bonne à modérée avec un niveau de preuve pour ce paramètre jugé modéré (annexe E du document *Annexes complémentaires*).

La Jeffrey Modell Foundation (JMF) [Quinn *et al.*, 2022], qui offre un programme de séquençage sans frais dans plus de 400 centres internationaux, recommande l'utilisation d'analyses de panels par SNG pour le diagnostic moléculaire des EII. Les données colligées par la JMF montrent que l'utilisation d'un panel de 407 gènes associés aux EII – en partenariat avec la compagnie Invitae – a permis de modifier le diagnostic clinique, la gestion de la maladie, le traitement et le conseil génétique chez respectivement 39 %, 38 %, 35 % et 53 % des patients. Selon la JMF, l'analyse par SNG peut mener à la fin de l'errance diagnostique pour améliorer la qualité de vie des patients avec une EII et apporte une valeur accrue aux systèmes de santé.

Selon l'IUIS [Bousfiha *et al.*, 2022; Tangye *et al.*, 2022], l'analyse pangénomique des EII permettrait d'améliorer la prise en charge des patients, de découvrir de nouvelles causes génétiques des EII et d'élucider les mécanismes de la pathogenèse des maladies.

3.2 Validité clinique

En génétique constitutionnelle, la validité clinique de l'analyse d'un panel multigénique effectuée par séquençage dépend, entre autres, de l'association des gènes du panel avec la maladie visée. Ainsi, les panels proposés devraient inclure tous les gènes dans lesquels des variants pathogéniques ont été reconnus comme responsables d'une EII (corrélation génotype à phénotype).

3.2.1 Preuves fournies par le demandeur

Les listes de gènes inclus dans les différents panels virtuels proposés ont été déterminées par le groupe de travail des EII du RQDM (annexe H-1 du document *Annexes complémentaires*) sur la base des preuves scientifiques disponibles au moment de la demande. D'après la demande, la sélection des gènes a été effectuée en se basant principalement sur la littérature scientifique et les recommandations de l'IUIS [Tangye *et al.*, 2022]. Le demandeur précise aussi que les gènes proposés ne peuvent être évalués adéquatement à l'aide de PanelApp⁹ ou de ClinGen¹⁰, ces bases de données n'étant pas adaptées puisqu'elles ne proposent pas de panels spécifiques pour chacune des sous-catégories phénotypiques des EII.

3.2.2 Vérification et validation des gènes

L'INESSS a effectué une analyse sommaire du niveau de preuve pour chaque gène proposé afin de valider la composition des panels des EII. Cette validation a été effectuée selon les principes et critères de sélection des gènes publiés par l'Institut [INESSS, 2023] pour le diagnostic moléculaire des maladies en génétique constitutionnelle par SNG. Ces critères visent à uniformiser, encadrer et assurer la qualité de l'offre de service actuellement développée au Québec.

Les résultats de la validation de l'INESSS de l'association de chaque gène avec la maladie sont présentés dans l'annexe I du document *Annexes complémentaires*. Sur la base des preuves fournies par le demandeur, l'association avec un phénotype des EII est jugée « définitive » pour 89,9 % (447/497), « forte » pour 2,4 % (12/497) et « modérée » pour 4,6 % (23/497) des gènes. La preuve d'un rôle causal d'une EII n'a pas été rapportée dans la littérature pour 3,0 % (15/497) des gènes proposés par le demandeur. Le tableau I-1 du document *Annexes complémentaires* présente les gènes dont l'ensemble des preuves n'est pas « définitive », mais semble suffisamment convaincant pour que la paire gène-maladie soit validée par des preuves supplémentaires (gènes émergents). Cette terminologie de gène émergent s'applique aux 50 gènes qui ne figurent pas actuellement dans la classification de l'IUIS [Tangye *et al.*, 2022].

Questionnés sur le niveau de preuve d'une association entre les gènes proposés et les EII, la majorité des membres du comité consultatif estiment que tous les gènes émergents, qui sont classés comme ayant un niveau de preuve « limité », devraient être

⁹ Genomics England PanelApp (Royaume-Uni) [site Web], disponible à : <https://panelapp.genomicsengland.co.uk/>.

¹⁰ National Institutes of Health (États-Unis) [site Web], disponible à : <https://clinicalgenome.org/>.

inclus afin de favoriser le diagnostic des EII associées avec des mutations peu connues ou nouvellement découvertes.

Bien que les cliniciens consultés jugent convenable la composition des panels proposés par le demandeur, certains d'entre eux ont conseillé que les indications de prescriptions soient cohérentes avec la composition des panels, notamment dans les cas suivants :

- Avec le dépistage néonatal du SCID récemment introduit au Québec, les gènes *FOXP1*, *FOXP3*, *TBX1*, *TBX2*, *CHD7*, *PAX1*, *AT*, *CMH1*, *CMH2*, *LCK* et *IKBKB*, devraient être pris en compte en cas de diminution des TREC (cercles d'excision du récepteur des cellules T, de l'anglais *T-cell receptor excision circle*), même s'ils ne sont pas associés aux SCID;
- Le gène *CD40L* devrait être analysé d'emblée en présence d'infections récurrentes ou opportunistes. Il devrait être inclus dans les panels du SCID et de l'hypogammaglobulinémie. En effet, dans ce contexte, le diagnostic moléculaire doit être effectué rapidement, car il a le potentiel de changer le traitement. Autrement, le panel global devrait être effectué de façon « réflexe », avec des résultats disponibles en 3 semaines;
- Les gènes *IPEX* et *CD25* devraient être ajoutés pour une indication de IgE augmenté;
- Le panel virtuel ciblé pour la neutropénie congénitale devrait inclure le gène *ELANE*, codant pour l'élastase des neutrophiles et associé à la neutropénie cyclique, qui se trouve uniquement dans le panel global;
- Le panel des maladies inflammatoires de l'intestin très précoces est large et pourrait être réduit, notamment en excluant *BTK*, qui cause l'agammaglobulinémie, et en permettant la prescription de plusieurs panels simultanément au besoin.

3.2.3 Mises à jour périodiques des panels virtuels

Selon une revue narrative sur les implications éthiques, légales et sociétales du diagnostic génétique des EII réalisée par King et ses collègues [King *et al.*, 2023], les progrès des connaissances pourraient conduire à la reclassification de variants précédemment considérés comme VSI à pathogènes, ce qui impliquerait des changements pour la prise en charge clinique, la santé et le bien-être des individus. Dans ce contexte, le demandeur précise qu'une veille scientifique (p. ex. curation de la littérature) sera effectuée afin de maintenir, dans la mesure du possible, cette liste de gènes complète et à jour. La composition des panels serait ainsi alignée sur les nouvelles preuves scientifiques, les recommandations et les mises à jour périodiques des sociétés savantes telles que l'IUIS. La façon de prescrire ces panels sera également suivie par le demandeur afin de voir si les panels suggérés conviennent à la pratique.

Puisque les connaissances évoluent rapidement, les cliniciens consultés considèrent que les associations entre les gènes et les maladies, qui semblent limitées aujourd'hui, pourraient se révéler fortes ou définitives dans un avenir proche. Ils confirment aussi l'importance d'une mise à jour régulière de la composition des panels virtuels afin de suivre l'évolution rapide des nouvelles mutations associées aux EII. Par exemple, les Pays-Bas utilisent des panels uniformisés mis à jour tous les 3 mois [Yska *et al.*, 2019].

3.2.4 Rendement diagnostique

La recherche documentaire a permis de repérer 2 revues systématiques [Abolhassani *et al.*, 2020; Yska *et al.*, 2019], 2 revues narratives [Vorsteveld *et al.*, 2021; Chinn et Orange, 2020] et 1 publication d'une société savante [Quinn *et al.*, 2022] qui présentent des données sur le rendement diagnostique des analyses par SNG effectuées dans le contexte des EII. Le niveau de preuve pour ce paramètre est jugé modéré. Le [tableau 2](#) présente les rendements diagnostiques observés pour différentes méthodes de SNG.

Tableau 2 Rendement diagnostique observé pour différentes méthodes d'analyse par SNG

PUBLICATION	MÉTHODE SNG	RDX (INTERVALLE)	NOTE SUR LA POPULATION
[Quinn <i>et al.</i> , 2022]	Panel ciblé	20 %	s.o.
[Yska <i>et al.</i> , 2019]	Panel ciblé	25 % (19 à 46 %)	s.o.
	Panel ciblé	13 %	trouble auto-inflammatoire
	Panel ciblé	100%	SCID
[Abolhassani <i>et al.</i> , 2020]	s.o.	13 %	s.o.
	s.o.	46 %	s.o.
[Chinn et Orange, 2020]	s.o.	31 %	s.o.
	s.o.	57 %	avec forte consanguinité
	s.o.	22 %	avec faible consanguinité
	Panel ciblé	26 %	s.o.
	WES	26 %	s.o.
	WES avec VNC	31 %	s.o.
	WGS	10 %	s.o.
[Vorsteveld <i>et al.</i> , 2021]	s.o.	29 % (10 à 79 %)	s.o.
	WES	38 % (15 à 75 %)	s.o.
	WGS	10 %	s.o.

Sigles et acronymes : EII : erreurs innées de l'immunité; RDX : rendement diagnostique; SNG : séquençage de nouvelle génération; s.o. : sans objet; VNC : variations du nombre de copies; WES : séquençage de l'exome entier (de l'anglais *whole exome sequencing*); WGS : séquençage du génome entier (de l'anglais *whole genome sequencing*).

Selon la littérature repérée, l'hétérogénéité du rendement diagnostique entre les études est principalement le résultat de différences dans les populations, mais elle est également influencée par des méthodes variables d'analyse par SNG [Vorsteveld *et al.*, 2021]. Une composition variable des panels (choix et nombre de gènes) entre les études contribue également à cette hétérogénéité [Yska *et al.*, 2019].

De plus, selon la revue systématique de Yska et ses collègues [2019], l'utilisation d'une analyse supplémentaire de variations du nombre de copies (VNC) – par amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation (MLPA, de l'anglais *multiplex ligation-dependent probe amplification*), par analyse chromosomique sur micropuce (CMA, de l'anglais *chromosomal microarray analysis*) ou par analyse bio-informatique des données du WES – augmente le rendement diagnostique en moyenne de 4,2 %.

4 DIMENSION ORGANISATIONNELLE

EN RÉSUMÉ

- Un élargissement des prescripteurs aux immunologues-allergologues, rhumatologues et hématologues pédiatres pourrait réduire le retard des diagnostics des patients, selon les cliniciens consultés.
- Toutefois, uniquement les médecins spécialistes en mesure de prendre en charge les patients et qui ont une bonne connaissance du processus de génétique médicale devraient pouvoir prescrire l'analyse.
- Les cliniciens consultés estiment que l'enjeu principal dans la trajectoire des échantillons réside dans le remplissage adéquat des formulaires de consentement et d'analyse génétique.
- Selon eux, il est aussi essentiel d'inclure des commentaires sur l'implication des gènes dans le rapport d'analyse et de spécifier les sources et les scores utilisés pour évaluer les variants.
- Un délai de moins de 3 mois pour la majorité des panels virtuels et de moins de 3 semaines pour les panels SCID et HLH semble convenable selon le demandeur et les cliniciens consultés.
- Certains membres du comité consultatif soulignent le manque de ressources en conseil génétique.
- L'enjeu majeur pour les régions éloignées réside, selon les cliniciens consultés, dans l'accès aux expertises médicales.

4.1 Logistique et trajectoire des demandes d'analyse

Selon le demandeur, la prescription de l'analyse génétique des EII pourra être effectuée par un médecin spécialiste en immunologie, en rhumatologie ou en génétique médicale. Le médecin prescripteur dûment formé sera d'ailleurs tenu d'énumérer les observations cliniques évoquant une EII et ainsi d'orienter le choix du panel virtuel.

Questionnés sur la trajectoire des échantillons, certains cliniciens consultés estiment qu'un des principaux enjeux réside dans le remplissage adéquat des formulaires de consentement et d'analyse génétique. Ils jugent essentiel d'avoir des professionnels formés pour accompagner les patients dans ce processus.

Bien que le mécanisme de prescription varie entre les centres hospitaliers, certains cliniciens sont d'avis qu'un élargissement des prescripteurs aux allergologues et aux hématologues pédiatres pourrait réduire le retard des diagnostics des patients qui doivent actuellement être suivis par un généticien. En revanche, uniquement les médecins spécialistes en mesure de prendre en charge les patients et qui ont une bonne connaissance du processus de génétique médicale devraient pouvoir prescrire l'analyse selon eux. Des formations pourraient donc être requises afin de permettre un élargissement des prescripteurs.

Des cliniciens soulignent que les échantillons pourraient inclure d'autres spécimens que le sang (p. ex. frottis buccal, salive, aspiration médullaire, biopsie tissulaire dont la peau, culture de cellules fibroblastiques ou urine). Advenant l'intégration des phénocopies dans l'offre de service par le demandeur, certains cliniciens aimeraient avoir la possibilité d'effectuer un tri cellulaire préextraction sur le sang périphérique ou la moelle osseuse afin de vérifier si un variant somatique est spécifiquement limité à une lignée précise.

En matière d'interprétation des résultats, le comité consultatif juge essentiel de clarifier les critères pour rapporter un VSI dans le rapport d'analyse ainsi que de spécifier les scores et les seuils utilisés pour évaluer les variants. Une révision des cas pourrait aussi être nécessaire pour reclasser les VSI, et une assistance est parfois requise pour l'interprétation de ceux-ci. Afin de juger de l'intérêt d'une mutation ou de l'association avec un phénotype, les cliniciens consultés souhaitent que le niveau de preuve d'une association gène-maladie ainsi que la signification de chaque mutation soient spécifiés dans le rapport d'analyse. Ces orientations sont conformes aux principes mis de l'avant par l'INESSS [2023] pour l'interprétation des variants dans les gènes émergents.

4.2 Éléments à considérer pour l'implantation

Dans le cadre de l'implantation d'une analyse génétique par SNG pour le diagnostic moléculaire des EII, une attention particulière devrait être donnée à divers aspects pour assurer le succès et l'efficacité du service.

4.2.1 Délai de réponse

Selon le demandeur, un délai de 3 mois est à prévoir pour les cas non urgents alors que moins de 3 semaines seraient recommandées pour les patients du panel SCID. Les membres du comité consultatif s'accordent sur des délais de moins de 3 semaines pour les panels SCID et HLH, idéalement moins de 2 semaines dans la mesure du possible. Un délai de moins de 3 mois pour les autres panels virtuels semble également convenable selon eux. Toutefois, des délais plus courts pourraient être bénéfiques au cas par cas.

4.2.2 Disponibilité des ressources et impact sur les interventions subséquentes

Les consultations auprès de cliniciens ont aussi permis de mettre en évidence un manque de ressources en génétique médicale et en conseil génétique. Étant donné cette contrainte, seuls les patients avec des résultats positifs devraient être transférés au service de génétique, sans nécessiter de validation préalable auprès de ces spécialistes pour accéder à l'analyse en cas de suspicion d'une EII. Une réflexion serait aussi nécessaire concernant la nécessité d'un conseil génétique pour les phénocopies.

Pour les régions éloignées, l'enjeu majeur réside, toujours selon les cliniciens consultés, dans l'accès aux expertises médicales. Il est aussi important que les rapports parviennent efficacement aux médecins impliqués dans chaque dossier pour l'ensemble de la population.

Pour certains patients, des tests de caryotype ou d'hybridation génomique comparative (CGH) seraient nécessaires, en particulier pour les formes syndromiques potentiellement associées à des insertions ou délétions qui pourraient échapper au WES. Certains cliniciens jugent que la CGH devrait être offerte systématiquement en parallèle ou de façon « réflexe » avec les panels virtuels. En revanche, la majorité des cliniciens sont d'avis que la CGH devrait être offerte uniquement, sur recommandation d'un généticien, à la suite d'un résultat négatif par panels virtuels. En pédiatrie, 10 à 20 % des cas pourraient nécessiter une CGH, mais elle est rarement utilisée chez les adultes.

En raison des défis liés à l'évaluation précise du nombre d'analyses prévues et des besoins en outils bio-informatiques (licences, archivage des données), la disponibilité des ressources et l'impact sur les interventions subséquentes demeurent incertains.

5 DIMENSION SOCIOCULTURELLE

EN RÉSUMÉ

- Les patients qui éprouvent des difficultés psychologiques liées à la gestion d'une EII se retrouvent parfois sans ressources.
- Des enjeux éthiques liés aux risques de découvertes fortuites ont été soulevés par les cliniciens consultés, ainsi qu'en ce qui concerne la confidentialité et la protection des informations des patients.
- Certains membres du comité suggèrent également la mise en place d'une démarche au RQDM pour évaluer la pertinence et les enjeux liés à la découverte de nouveaux variants ou de variants de signification incertaine (VSI), notamment ceux associés aux effets fondateurs et aux nouvelles maladies.

5.1 Description des publications repérées

La recherche documentaire a permis de repérer 4 recommandations d'organisations [NHS, 2024; PFMG, 2024; CEREDIH, 2023; INESSS, 2022] d'intérêt, 1 politique gouvernementale [MSSS, 2022], 1 publication d'association de patients¹¹ et 1 revue narrative [King *et al.*, 2023] qui couvrent des enjeux socioculturels et éthiques du diagnostic des EII.

5.2 Recommandations des organisations d'intérêt

Selon un rapport de l'INESSS sur les SCID [INESSS, 2022], une politique de divulgation des découvertes fortuites de variants héréditaires cliniquement pertinents devrait être mise en place. En effet, comme pour toutes les autres maladies génétiques, un diagnostic d'un patient conduit les autres membres de la famille (surtout des parents proches) à prendre conscience du risque d'anomalie génétique auquel ils sont exposés. À titre d'exemple, le dépistage néonatal d'un déficit immunitaire peut entraîner de jeunes parents à revoir leur projet reproductif.

D'autres recommandations ont aussi été repérées dans des organisations internationales. En France, selon le Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires [CEREDIH, 2023], le diagnostic génétique doit être accompagné par un généticien qui pourra expliquer le mode de transmission et le conseil génétique pour la famille.

La stratégie diagnostique en France [PFMG, 2024] pour les déficits immunitaires héréditaires est l'utilisation en première intention de panels de gènes ciblés pour divers troubles associés aux EII suivis d'un séquençage à très haut débit du génome entier pour

¹¹ Information tirée du site de l'APIQ à l'adresse suivante : <https://apiq.info/immunodeficiency-primaire/> (consulté le 19 avril 2024).

les patients qui demeurent sans diagnostic génétique. Au Royaume-Uni, le National Genomic Test Directory du National Health Services (NHS) propose des tests génétiques pour le diagnostic des EII par panel ciblé, WES ou WGS selon les cas [NHS, 2024].

5.3 Contexte social et politique

Le gouvernement du Québec a annoncé le déploiement de la première politique nationale pour les maladies rares en 2022 [MSSS, 2022]. Son objectif est d'améliorer l'accès à des soins de santé et à des services de qualité, sécuritaires, équitables, inclusifs et adaptés aux besoins particuliers des patients atteints de maladies rares et de leur famille, notamment les maladies génétiques comme les EII. Cette politique du MSSS s'ajoute à l'offre de services pour les maladies associées aux EII au Québec qui comprend également le PQDNSU.

Bien que les centres hospitaliers et l'Association des patients immunodéficients du Québec (APIQ)¹² offrent de l'aide et du soutien aux patients et à leur famille avec soit des services d'accompagnement, un groupe de discussion ou un service de parrainage, les patients qui éprouvent des difficultés psychologiques reliées à la gestion de la maladie se retrouvent parfois sans ressources selon l'APIQ.

5.4 Enjeux éthiques

Selon une revue narrative sur les implications éthiques, légales et sociétales du diagnostic génétique des EII [King *et al.*, 2023], des mécanismes doivent être mis en place pour assurer un accès équitable au test génétique ainsi que pour la confidentialité et la protection des informations des patients.

Des enjeux éthiques sont aussi inhérents à l'analyse de l'exome entier en cas de résultat négatif, selon les cliniciens consultés, en particulier pour la découverte fortuite d'une mutation ou d'un VSI prédisposant à une maladie sévère, même si le patient ne présente pas encore de symptômes et qu'aucun traitement ni action préventive n'est possible.

Certains membres du comité consultatif suggèrent également la mise en place d'une démarche au RQDM pour évaluer la pertinence et les enjeux liés à la découverte de nouveaux variants ou VSI, notamment ceux associés aux effets fondateurs et aux nouvelles maladies. Lorsqu'une famille présente une nouvelle mutation, ils suggèrent que le RQDM publie des données uniques et spécifiques aux populations du Québec, par exemple en cas d'effet fondateur dans certaines régions.

¹² Information tirée du site de l'APIQ à l'adresse suivante : <https://apiq.info/immunodeficiency-primaire/> (consulté le 19 avril 2024).

6 DIMENSION ÉCONOMIQUE

EN RÉSUMÉ

- L'efficacité du séquençage pangénomique pour le diagnostic moléculaire des EII est inconnue.
- Au cours des trois premières années, le rapatriement au Québec des analyses réalisées à l'extérieur pourrait générer des économies de 972 000 \$ (875 000 \$ à 1 067 541 \$) ou de 354 000 \$ (318 000 \$ à 388 000 \$) si les analyses étaient réalisées à partir des données du WES ou à partir de celles du WGS, respectivement.
- L'analyse par panels virtuels à partir des données du WES serait l'option la plus abordable.
- Les coûts des outils bio-informatiques (licences, archivage des données) ainsi que les recours à d'autres panels des EII en cas de résultat négatif pourraient diminuer ces économies.

Du point de vue économique, aucune étude portant sur l'efficacité du diagnostic moléculaire des EII par SNG n'a été recensée à la suite d'une revue rapide de la documentation scientifique dont la stratégie de repérage paraît dans les annexes A et B du document *Annexes complémentaires*.

Par ailleurs, étant donné le mandat reçu du MSSS, aucune modélisation de l'efficacité n'a été effectuée par l'INESSS. La dimension économique dans le cadre de cette évaluation repose donc sur une présentation des coûts par échantillon des approches par SNG pour le diagnostic moléculaire des EII et une analyse d'impact budgétaire. Enfin, une lecture des différents enjeux qui pourraient avoir une incidence sur la portée des conclusions formulées sur la dimension économique est également présentée.

6.1 Coûts des approches de SNG ciblées et pangénomiques pour le diagnostic des erreurs innées de l'immunité au Québec

Plusieurs analyses de SNG par panels ciblés ou par panels virtuels réalisées à partir des données de séquençage de l'exome sont envoyées hors Québec. En effet, 371, 486 et 566 analyses ont été répertoriées dans les envois en dehors de la province en 2020-2021, 2021-2022 et 2022-2023 respectivement, soit une augmentation annuelle moyenne de 17,5%, pour un coût moyen de 1 137 \$ par analyse.

Au Québec, un code correspondant à une analyse réalisée par séquençage pangénomique (75020 – Séquençage de l'exome germlinal pour l'investigation des maladies génétiques) est inscrit au *Répertoire*. Dans le contexte des EII, cette analyse permettra la réalisation de panels virtuels. Sa VP (technique seulement) est de 404 et celle-ci est basée sur le séquençage de 64 échantillons sur une *flowcell*¹³ S2 du

¹³ Une *flowcell* (parfois traduit par cellule de flux) est une lame de verre creuse comportant un ou plusieurs canaux (*lanes*), revêtue d'oligonucléotides complémentaires aux adaptateurs de séquençage, de sorte que des fragments d'ADN simple brin liés à l'adaptateur peuvent se fixer par hybridation [Piro, 2020].

NovaSeq 6000. Douze codes concernant l'interprétation des panels associés aux erreurs innées de l'immunité (codes 55 403 à 55 414), y compris le panel global, sont également inscrits au *Répertoire* et la VP de l'interprétation de chaque panel est de 199. La valeur pondérée totale est donc de 603.

Actuellement, aucun code correspondant au WGS n'est inscrit au *Répertoire*. La VP préliminaire approximative soumise par le CQGC est de 741 pour 45 génomes par *flowcell* de 25B avec le NovaSeq X Plus. Selon le CQGC, cette VP est basée sur l'obtention d'une profondeur de lecture moyenne de 45X à 50X par échantillon. En ajoutant la valeur pondérée de l'interprétation de 199, la VP totale à partir des données du séquençage du génome serait de 940.

6.2 Impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire a été réalisée. Celle-ci prend en considération les coûts liés au rapatriement et à l'introduction au *Répertoire* des panels de gènes associés aux EII réalisés par SNG. Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de 3 ans selon la perspective du système de soins de santé québécois. Cette analyse présente le différentiel des coûts entre les deux scénarios suivants :

- Scénario *statu quo* selon lequel les analyses continueraient d'être envoyées et réalisées hors Québec;
- Nouveau scénario selon lequel les analyses seraient rapatriées au Québec et réalisées par panels virtuels à partir des données de l'exome (WES) ou du génome (WGS).

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

Les principales hypothèses formulées pour les fins de l'analyse sont présentées ci-dessous :

- En tenant compte de la tendance observée dans les envois hors Québec, il est anticipé que 665, 781 et 918 analyses par SNG pour le diagnostic des erreurs innées de l'immunité seraient réalisées au cours des trois prochaines années. Il est attendu que 50 %, 75 % et 100 % seraient rapatriées au Québec pour chacune des trois prochaines années, respectivement.
- Selon le même registre des envois, les analyses réalisées à l'extérieur du Québec coûtent chacune en moyenne 1 137 \$.
- La valeur pondérée de l'analyse du panel virtuel de gènes associés aux EII réalisée par SNG de l'exome est de 603. Celle réalisée à partir du SNG du génome aurait une valeur pondérée de 940.

- Advenant le rapatriement des analyses, la valeur pondérée prise en considération pour les coûts de transport sera celle correspondant aux envois entre les laboratoires de deux grappes différentes, soit de 4,4 (code 70002 au *Répertoire*).

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

Tableau 3 Impact budgétaire du rapatriement des analyses pour le diagnostic moléculaire des erreurs innées de l'immunité réalisé par SNG du WES

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario <i>statu quo</i> : Envoi des analyses hors Québec				
Nombre d'analyses	665	781	918	2364
Coûts totaux	756 105 \$	887 997 \$	1 043 766 \$	2 687 868 \$
Nouveau scénario : Rapatriement des analyses et panels virtuels via le WES				
Nombre d'analyses réalisées au Québec	332	586	918	1836
Nombre d'analyses hors Québec	333	195	0	528
Coûts des analyses faites au Québec	201 961 \$	355 785 \$	557 593 \$	1 115 338 \$
Coûts des analyses hors Québec	378 053 \$	221 999 \$	0 \$	600 052 \$
Coûts totaux	580 013 \$	577 784 \$	557 593 \$	1 715 390 \$
Impact net*	- 176 092 \$	- 310 213 \$	- 486 173 \$	- 972 478 \$
Analyses de sensibilité†	Sur 3 ans, économies les plus faibles			- 875 296 \$
	Sur 3 ans, économies les plus élevées			- 1 067 541 \$

Sigles et abréviations : WES : séquençage d'exome.

* L'impact net correspond au différentiel du scénario « Rapatriement des analyses et panels virtuels via le WES » et du scénario « *Statu quo* : envois hors Québec ».

† Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour évaluer l'impact de la variation du nombre d'analyses ($\pm 10\%$).

Selon les hypothèses retenues, comparativement au *statu quo* (envois hors Québec), le rapatriement des analyses et l'utilisation des panels virtuels via le WES dans le contexte des EII pourraient engendrer des économies de 972 478 \$ au cours des trois premières années. Les analyses de sensibilité montrent que ces économies pourraient varier entre 875 296 \$ et 1 067 541 \$.

Tableau 4 Impact budgétaire du rapatriement des analyses pour le diagnostic moléculaire des erreurs innées de l'immunité réalisé par SNG du WGS

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario <i>statu quo</i> : envoi des analyses hors Québec				
Nombre d'analyses	665	781	918	2364
Coûts totaux	756 105 \$	887 997 \$	1 043 766 \$	2 687 868 \$
Nouveau scénario : Rapatriement des analyses et panels virtuels via le WGS				
Nombre d'analyses réalisées au Québec	332	586	918	1836
Nombre d'analyses hors Québec	333	195	0	528
Coûts des analyses faites au Québec	314 013 \$	553 182 \$	866 959 \$	1 734 155 \$
Coûts des analyses hors Québec	378 053 \$	221 999 \$	0 \$	600 052 \$
Coûts totaux	692 066 \$	775 182 \$	866 959 \$	2 334 206 \$
Impact net*	- 64 040 \$	- 112 815 \$	- 176 807 \$	- 353 662 \$
Analyses de sensibilité†	Sur 3 ans, économies les plus faibles			- 318 320 \$
	Sur 3 ans, économies les plus élevées			- 388 233 \$

Sigles et abréviations : WGS : séquençage du génome; SNG : séquençage de nouvelle génération.

* L'impact net correspond au différentiel du scénario « Rapatriement des analyses et panels virtuels via le WGS » et du scénario « *Statu quo* : envois hors Québec ».

† Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour évaluer l'impact de la variation du nombre d'analyses ($\pm 10\%$).

Selon les hypothèses retenues, comparativement au *statu quo* (envois hors Québec), le rapatriement des analyses et l'utilisation des panels virtuels via le WGS dans le contexte des EII pourraient engendrer des économies de l'ordre de 350 000 \$ au cours des trois premières années. Les analyses de sensibilité montrent que ces économies pourraient varier entre 318 000 \$ (en considérant un nombre d'analyses total réduit de 10 %) et 388 000 \$ (avec un nombre d'analyses augmenté de 10 %). Il convient de noter qu'une incertitude accrue est associée à l'utilisation du WGS par rapport au WES en raison des besoins d'archivage des données et des outils bio-informatiques supplémentaires requis.

6.3 Enjeux économiques

L'INESSS n'est pas en mesure de statuer sur l'efficacité du séquençage pangénomique pour le diagnostic des EII au Québec étant donné qu'aucune évaluation économique n'a été réalisée dans ce contexte ni dans d'autres juridictions.

En raison de la difficulté d'évaluer les coûts des outils bio-informatiques (licences, archivage des données), l'estimation de l'impact budgétaire du rapatriement des analyses des panels de gènes associés aux EII réalisées par SNG au Québec demeure incertaine. Toutefois, les résultats laissent présager que ce rapatriement pourrait engendrer des économies. L'analyse par panels virtuels à partir des données de WES serait l'option la plus abordable. Par ailleurs, il convient de noter que des demandes distinctes d'autres panels des EII en cas de résultat négatif de la première analyse pourraient diminuer ces économies. Ainsi, l'option d'une analyse « réflexe » permettant un recours automatique au panel global en cas de résultat négatif pourrait être intéressante. Comme mentionné précédemment, selon certains cliniciens, cette option pourrait permettre de réduire le retard de diagnostic chez certains patients, notamment dans le contexte d'un phénotype complexe ou en situation d'urgence.

CONCLUSION

Cet état des connaissances se base sur une revue rapide de la littérature scientifique et grise, ainsi que sur des données contextuelles et des connaissances expérientielles. Il vise à outiller le MSSS dans sa décision de rapatrier les analyses génétiques permettant d'effectuer le diagnostic des EII. Dans le cadre de ces travaux, aucune préoccupation majeure n'a été relevée, mais des incertitudes liées aux ressources disponibles et à l'organisation des services au Québec ont été mises en évidence et devraient être explorées pour garantir une mise en œuvre optimale.

RÉFÉRENCES

- Abolhassani H, Azizi G, Sharifi L, Yazdani R, Mohsenzadegan M, Delavari S, et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Expert rev* 2020;16(7):717-32.
- Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol* 2022;42(7):1508-20.
- Centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH). Synthèse à destination du médecin traitant : déficits immunitaires héréditaires. Saint-Denis La Plaine, France : Haute autorité de santé; 2023. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-04/synthese_mg_deficits_immunitaires_hereditaires.pdf
- Chinn IK et Orange JS. A 2020 update on the use of genetic testing for patients with primary immunodeficiency. *Expert rev* 2020;16(9):897-909.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal du déficit immunitaire combiné sévère (SCID). Avis rédigé par Julie Brunet et Joël Brabant. Québec, Qc : INESSS; 2022. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_SCI_D_Avis.pdf
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Principes et critères de sélection des gènes pour le diagnostic moléculaire des maladies en génétique constitutionnelle par séquençage de nouvelle génération (SNG) : rapport en soutien aux travaux du RQDM. État des connaissances rédigé par Chantale Provost et Catherine Gravel. Québec, Qc : INESSS; 2023. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/INESSS_Choix_genes_SNG_EC.pdf
- King JR, Grill K, Hammarstrom L. Genomic-Based Newborn Screening for Inborn Errors of Immunity: Practical and Ethical Considerations. *Int* 2023;9(2) (no pagination)
- Lee K et Abraham RS. Next-generation sequencing for inborn errors of immunity. *Hum Immunol* 2021;82(11):871-82.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Pour une meilleure reconnaissance et prise en charge des personnes atteintes de maladies rares : politique québécoise pour les maladies rares. Québec, Qc : MSSS; 2022. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2022/22-916-01W.pdf>
- Moratti M, Conti F, Giannella M, Ferrari S, Borghesi A. How to: Diagnose inborn errors of intrinsic and innate immunity to viral, bacterial, mycobacterial, and fungal infections. *Clinical Microbiology and Infection* 2022;28(11):1441-8.

- National Health Service (NHS). National genomic test directory: Testing criteria for rare and inherited disease. Londres, Royaume-Uni : NHS; 2024. Disponible à : <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/08/Rare-and-inherited-disease-eligibility-criteria-version-6-January-2024.pdf>
- Piro RM. Sequencing technologies for epigenetics: From basics to applications. Dans : Kabelitz D et Bhat J, réd. Epigenetics of the Immune System. Academic Press; 2020:161-83.
- Plan France médecine génomique 2025 (PFMG). Déficiences immunitaires héréditaires [site Web]. Paris, France : PFMG; 2024. Disponible à : <https://pfm2025.aviesan.fr/professionnels/preindications-et-mise-en-place/deficiences-immunitaires-hereditaires/>
- Quinn J, Modell V, Johnson B, Poll S, Aradhya S, Orange JS, Modell F. Global Expansion of Jeffrey's Insights: Jeffrey Modell Foundation's Genetic Sequencing Program for Primary Immunodeficiency. Front 2022;13:906540.
- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol 2022;42(7):1473-507.
- Vorsteveld EE, Hoischen A, van der Made CI. Next-Generation Sequencing in the Field of Primary Immunodeficiencies: Current Yield, Challenges, and Future Perspectives. Clin Rev Allergy Immunol 2021;61(2):212-25.
- Yska HAF, Elsink K, Kuijpers TW, Frederix GWJ, van Gijn ME, van Montfrans JM. Diagnostic Yield of Next Generation Sequencing in Genetically Undiagnosed Patients with Primary Immunodeficiencies: a Systematic Review. J Clin Immunol 2019;39(6):577-91.

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

Québec



Siège social

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

Bureau de Montréal

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

inesss.qc.ca

