

Panel des syndromes polymalformatifs
par séquençage de nouvelle génération
Rapatriement d'une analyse réalisée hors
Québec

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

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



Panel des syndromes polymalformatifs par séquençage de nouvelle génération

Rapatriement d'une analyse réalisée hors Québec

Rédaction

Benoit Mailhot
Léon Nshimyumukiza
Kossay Zaoui

Collaboration

Julie Nieminen
Louis-Philippe Bergeron-Sandoval

Coordination scientifique

Catherine Gravel

Coordination économique

Ludovick Larocque Laplante

Direction

Mélanie Caron
Mélanie Martin



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

Membres de l'équipe de projet

Auteurs principaux

Benoit Mailhot, Ph. D.
Léon Nshimyumukiza, M. Sc., Ph. D.
Kossay Zaoui, Ph. D.

Collaboratrice et collaborateur internes

Louis-Philippe Bergeron-Sandoval, Ph. D.
Julie Nieminen, Ph. D.

Coordonnatrice scientifique

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

Coordonnateur économique

Ludovick Larocque Laplante, M. Sc

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

Mélanie Martin, Ph. D

Directrice

Mélanie Caron, Pharm. D, ICD. D

Repérage de l'information scientifique

Vicky Tessier, M.S.I., M.A. litt.comp.

Soutien documentaire

Bin Chen, techn. docum

Soutien administratif

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

Équipe de l'édition

Jean Talbot
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de
Jonathan Aubin, révision linguistique
Marie St-Amour, révision de traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2025
ISBN 978-2-555-01119-9 (PDF)

Tous droits réservés
© Gouvernement du Québec, 2025

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 syndromes polymalformatifs par séquençage de nouvelle génération — Rapatriement d'une analyse réalisée hors Québec. État des connaissances rédigé par Benoit Mailhot, Léon Nshimyumukiza et Kossay Zaoui. Québec, Qc : INESSS; 2025. 32 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 consultatif sont :

D^r Nabeel Ali, néonatalogiste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D^r Gabriel Altit, néonatalogiste, Hôpital de Montréal pour enfants, CUSM

D^{re} Marie-Ange Delrue, médecin généticienne, CHU Sainte-Justine, Université de Montréal

D^{re} Valérie Désilets, médecin généticien et obstétricienne-gynécologue, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

M^{me} Marlène Lemire-Girard, conseillère en génétique certifiée, Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine

M^{me} Laura Whelton, conseillère en génétique certifiée, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

D^{re} Karen Wou, obstétricienne-gynécologue, spécialiste en médecine fœto-maternelle, CUSM

Déclaration d'intérêts

D^{re} Marie-Ange Delrue et D^{re} Valérie Désilets ont mentionné avoir participé à des activités chapeautées par le Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM). D^{re} Valérie Désilets a entre autres participé à la création du panel faisant l'objet du présent rapport.

Les auteurs de ce rapport 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 ne reflètent pas forcément les opinions des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	IV
SIGLES ET ACRONYMES	VII
INTRODUCTION	1
1 DIMENSION POPULATIONNELLE	3
1.1 Brève description des maladies ciblées	3
1.2 Épidémiologie des syndromes polymalformatifs	3
1.3 Diagnostic.....	4
1.4 Brève description de la situation actuelle au Québec	5
1.5 Besoins de santé non comblés	5
1.6 Indications et critères d'accès	6
1.6.1 Algorithmes cliniques.....	6
1.6.2 Perspectives des membres du comité consultatif concernant les algorithmes cliniques proposés.....	9
2 DIMENSION CLINIQUE.....	11
2.1 Utilité clinique	11
2.1.1 Perspective du demandeur	11
2.1.2 Recommandations et positions de sociétés savantes	12
2.2 Validité clinique.....	14
2.2.1 Méthode analytique proposée par le demandeur.....	14
2.2.2 Mises à jour périodiques des panels virtuels	14
2.2.3 Rendement diagnostique	15
3 DIMENSION ORGANISATIONNELLE.....	17
3.1 Éléments à prendre en considération pour l'implantation	17
3.1.1 Temps de réponse	17
3.1.2 Disponibilité des ressources et impact sur les interventions subséquentes	17
4 DIMENSION SOCIOCULTURELLE.....	19
4.1 Recommandations des organisations d'intérêt	19
4.2 Contexte social	21
4.3 Enjeux éthiques et légaux	21
5 DIMENSION ÉCONOMIQUE.....	23
5.1 Coûts des approches de SNG ciblées et pangénomiques pour le diagnostic des syndromes polymalformatifs au Québec.....	23
5.2 Impact budgétaire.....	24
5.3 Enjeux économiques	26
CONCLUSION	27
RÉFÉRENCES	28

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Constats et positions de sociétés savantes concernant l'utilité clinique des approches de SNG	13
Tableau 2	Recommandations et positions de sociétés savantes concernant le diagnostic des syndromes polymalformatifs par SNG.....	20
Tableau 3	Impact budgétaire du rapatriement des analyses pour le diagnostic moléculaire des syndromes polymalformatifs réalisé à partir du WES.....	25
Tableau 4	Impact budgétaire du rapatriement des analyses pour le diagnostic moléculaire des syndromes polymalformatifs réalisé à partir du WGS	26

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Algorithme clinique pour le diagnostic moléculaire des syndromes polymalformatifs en contexte postnatal.....	7
Figure 2	Algorithme clinique pour le diagnostic moléculaire des syndromes polymalformatifs en contexte prénatal	8

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 ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), en collaboration avec le RQDM, 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 lecture d'enjeux relativement aux modalités optimales d'implantation de ces analyses par SNG, et ce, dans la perspective du système de santé québécois. Le présent rapport traite spécifiquement du panel virtuel de gènes associés au clinome analysés à partir du séquençage de l'exome entier (ou WES) pour le diagnostic moléculaire des syndromes polymalformatifs congénitaux. Le clinome, ou exome clinique, est défini comme l'ensemble des gènes pour lesquels des variants pathogéniques ont été associés à des maladies humaines connues.

Méthodologie

Une revue rapide de la littérature et des démarches participatives pour une collecte de données contextuelles et expérientielles ont été réalisées.

Dimension populationnelle

Les syndromes polymalformatifs congénitaux regroupent diverses conditions pouvant associer des malformations variées, comme des signes physiques mineurs distinctifs, des déficits sensoriels, des anomalies de croissance et des troubles neurodéveloppementaux. Environ 3 à 5 % des grossesses dans les pays développés sont compliquées par des malformations congénitales, avec une mortalité périnatale et une morbidité à long terme significatives. Au Canada, les anomalies congénitales sont la principale cause de mortalité infantile et entraînent des répercussions importantes sur les systèmes de soins de santé et de services sociaux.

Le diagnostic des syndromes polymalformatifs congénitaux est complexe en raison de la diversité des symptômes et de la rareté des conditions. Il est estimé qu'environ 50 % des anomalies congénitales ne peuvent être associées à une cause spécifique sur la seule base de la présentation clinique.

Au Québec, l'analyse du panel virtuel de gènes associés aux syndromes polymalformatifs congénitaux est inscrite au Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale depuis 2022-2023, mais une proportion significative des analyses est encore envoyée hors Québec. Le diagnostic moléculaire des syndromes polymalformatifs congénitaux à partir du séquençage était offert en contexte

postnatal seulement. L'offre de service actuelle concerne les contextes prénataux et postnataux.

Dimension clinique

Utilité clinique

L'analyse du clinome pour les syndromes polymalformatifs congénitaux permet d'établir, de préciser ou de confirmer un diagnostic, d'évaluer le pronostic et d'orienter le conseil génétique et les décisions de soins concernant le patient. Les recommandations des sociétés savantes soulignent l'importance de ces analyses pour informer les parents, éviter l'errance diagnostique et conseiller sur le risque de récurrence lors de grossesses ultérieures.

Validité clinique

La validité clinique des panels multigéniques repose sur l'association des gènes du panel avec la maladie ciblée et leur capacité à rendre un diagnostic définitif. Le clinome est proposé comme panel de base pour le dépistage des syndromes polymalformatifs congénitaux, considérant l'hétérogénéité génétique et phénotypique de ces syndromes. Une mise à jour périodique des gènes inclus sera effectuée par le groupe de travail responsable de l'analyse.

Les études repérées rapportent un rendement diagnostique de 25 à 45 % en contexte postnatal et de 26 à 36 % en contexte prénatal pour les anomalies congénitales. Les rendements diagnostiques observés dépendent grandement du type d'anomalie et sont rapportés comme étant supérieurs dans le cas d'une atteinte non isolée (multisystémique). Selon les membres du comité consultatif, l'approche proposée permet d'explorer l'ensemble de l'exome si aucune cause génétique n'est trouvée par l'analyse du clinome. Cette approche réduit le risque de manquer des variations pathologiques, mais entraîne une plus grande probabilité de découvrir des variants de signification incertaine.

Dimension organisationnelle

Le temps de réponse est de 90 jours pour les analyses de routine et de 28 jours pour les cas postnataux urgents (p. ex., nouveau-nés aux soins intensifs) et les analyses prénatales.

Le manque de ressources en génétique médicale, en techniciens de laboratoire et en conseil génétique au Québec a été souligné par les membres du comité consultatif comme étant un enjeu important au rapatriement de ces analyses et au développement de l'offre de service en séquençage, soulignant l'importance de planifier adéquatement l'offre de service pour répondre aux besoins. La disponibilité des ressources et l'impact sur les interventions subséquentes doivent être considérés par le Ministère en aval du diagnostic moléculaire, et ce, afin d'assurer le suivi médical des patients et de leur famille.

Dimension socioculturelle

La confidentialité des résultats, la protection des renseignements personnels, le consentement éclairé et le risque de discrimination génétique sont des enjeux éthiques et légaux fréquemment soulevés en génétique clinique. Les recommandations des organisations d'intérêt mettent en avant l'importance de l'accompagnement multidisciplinaire et de l'éducation des parents et des patients, ainsi que la nécessité de mettre en place des mécanismes pour assurer un accès équitable au diagnostic génétique à l'échelle provinciale.

Dimension économique

L'efficacité du séquençage pangénomique pour le diagnostic des syndromes polymalformatifs congénitaux est inconnue. Une analyse d'impact budgétaire montre que le rapatriement au Québec des analyses réalisées à l'extérieur pourrait engendrer des économies de 431 000 \$ (de 388 000 \$ à 474 000 \$) si les analyses étaient réalisées à partir des données du séquençage de l'exome entier (WES) ou des économies de 98 000 \$ (de 87 000 \$ à 108 000 \$) si elles étaient réalisées à partir de celles du séquençage du génome entier (WGS). Des incertitudes subsistent quant aux coûts des outils bio-informatiques et de l'archivage des données, ce qui pourrait réduire ces économies anticipées.

Conclusions

Cet état des connaissances repose sur une revue rapide de la littérature scientifique et grise ainsi que sur des données contextuelles et des savoirs expérientiels. Il vise à soutenir le MSSS dans le processus de développement et de rapatriement des analyses génétiques permettant d'effectuer le diagnostic des syndromes polymalformatifs congénitaux. Dans le cadre de cet exercice, des préoccupations majeures liées aux ressources disponibles et à l'organisation des services au Québec ont été mises en évidence. Ces préoccupations devraient être explorées pour garantir un déploiement optimal du panel virtuel qui sera analysé à partir du séquençage de l'exome entier pour établir le diagnostic moléculaire des syndromes polymalformatifs congénitaux au Québec.

SUMMARY

Polymalformative syndromes next-generation sequencing (NGS) panel –
Repatriation of an analysis carried out outside of the province of Québec

Background and mandate

The Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM), which includes the Centre québécois de génomique clinique (CQGC), is dedicated to addressing the current and future needs of the health and social services network in molecular diagnostics and personalized medicine, with a special focus on rare diseases and cancer. To achieve this, the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), in collaboration with RQDM, has initiated a comprehensive project to upgrade technology, and to develop and repatriate analyses performed using next-generation sequencing (NGS).

At the MSSS's request, the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) is reviewing the optimal implementation of these NGS analyses within the Quebec healthcare system. This report specifically addresses the virtual panel of clinome-associated genes analyzed through whole exome sequencing (WES) for the molecular diagnosis of congenital polymalformative syndromes. The clinome, or clinical exome, is defined as the set of genes for which pathogenic variants have been associated with known human diseases.

Methodology

A rapid literature review and participatory approaches to collecting contextual and experiential data were carried out.

Population dimension

Congenital polymalformative syndromes encompass a variety of conditions that may combine various malformations, such as distinctive minor physical signs, sensory deficits, growth abnormalities and neurodevelopmental disorders. In developed countries, 3-5% of pregnancies are complicated by congenital malformations, leading to significant perinatal mortality and long-term morbidity. In Canada, congenital anomalies are the leading cause of infant mortality and significantly impact healthcare and social services systems.

The diagnosis of congenital polymalformative syndromes is challenging due to the diversity of symptoms and the rarity of conditions. Thus, it is estimated that approximately 50% of congenital anomalies cannot be linked to a specific cause on sole basis of the clinical presentation alone.

In Quebec, the virtual gene panel analysis for congenital polymalformative syndromes is included to the Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale since 2022-2023. However, a significant proportion of analyses are still carried out outside Québec. Initially, molecular diagnosis of congenital polymalformative syndromes was offered only postnatally. The current service offer now covers both prenatal and postnatal settings.

Clinical dimension

Clinical utility

Clinome analysis for congenital polymalformative syndromes enables to establish, clarify or confirm a diagnosis, assess prognosis and guide genetic counseling and patient care decisions. The recommendations of stakeholder organizations emphasize the importance of these analyses to inform parents, avoid misdiagnosis and advise on the recurrence risk for subsequent pregnancies.

Clinical validity

The clinical validity of multigene panels is based on the association of the panel's genes with the targeted disease, and their ability to provide a definitive diagnosis. The clinome is proposed as a basic panel for screening congenital polymalformative syndromes, given the genetic and phenotypic heterogeneity of these syndromes. The working group responsible for the analysis will periodically update the included genes.

The included studies report a diagnostic yield of 25-45 % in the postnatal context and 26-36 % in the prenatal context for congenital anomalies. Diagnostic yields vary significantly depending on the type of anomaly and are higher for non-isolated (multisystem) disorders. The advisory committee members suggest that the proposed approach allows for the entire exome exploration if no genetic cause is found through clinome analysis. This approach reduces the risk of missing pathological variations but increases the likelihood of discovering variants of uncertain significance.

Organizational dimension

The response time is 90 days for routine analyses and 28 days for urgent postnatal cases (e.g., newborns in intensive care) and prenatal analyses.

The lack of resources in medical genetics, laboratory technicians and genetic counselling in Quebec was highlighted by members of the advisory committee as a major challenge to the repatriation of these analyses and the development of the sequencing service offering. Adequate planning of the service offering is crucial to meet needs. The Ministry must consider the availability of resources and the impact on subsequent interventions to ensure proper medical follow-up for patients and their families.

Socio-cultural dimension

Confidentiality of results, protection of personal information, informed consent and the risk of genetic discrimination are ethical and legal issues frequently raised in clinical genetics. Stakeholder organizations recommend multidisciplinary support and education for parents and patients, as well as mechanisms to ensure equitable access to genetic diagnosis across the province.

Economic dimension

The genome-wide sequencing efficiency for the diagnosis of congenital polymalformative syndromes is unknown. A budget impact analysis shows that repatriating analyses performed outside Quebec could generate savings of \$431,000 (ranging from \$388,000 to \$474,000) if analyses were performed using whole exome sequencing (WES) data, or savings of \$98,000 (ranging from \$87,000 to \$108,000) if performed using whole genome sequencing (WGS) data. Uncertainties remain regarding the costs of bioinformatics tools and data archiving, which could reduce these anticipated savings.

Conclusions

This state of knowledge is based on a rapid review of scientific and grey literature, as well as contextual data and experiential knowledge. It aims to support the MSSS in developing and repatriating genetic analyses for the diagnosis of congenital polymalformative syndromes. Major concerns related to available resources and the organization of services in Quebec were highlighted. These concerns should be addressed to ensure the optimal deployment of the virtual panel analyzed through whole exome sequencing to establish the molecular diagnosis of congenital polymalformative syndromes in Quebec.

SIGLES ET ACRONYMES

ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
ACMTS ¹	Association canadienne des médicaments et des technologies de la santé (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [CADTH])
ADN	Acide désoxyribonucléique
AMC	Agence des médicaments du Canada (Canada's Drug Agency [CDA])
ASD	Défaut de la communication interatriale (de l'anglais <i>atrial septal defect</i>)
AVSD	Défaut du canal atrioventriculaire (de l'anglais <i>atrioventricular septal defect</i>)
BJOG	British Journal of Obstetrics and Gynaecology
BSGM	British Society for Genetic Medicine
CCMG	Canadian College of Medical Geneticists
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CES	Séquençage de l'exome clinique (de l'anglais <i>clinical exome sequencing</i>)
CGH	Hybridation génomique comparative (de l'anglais <i>comparative genomic hybridization</i>)
CHU	Centre hospitalier universitaire
CHUBDX	Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CHUQ	Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval
CHUS	Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
CHUSJ	Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine
CMA	Analyse chromosomique sur micropuce (de l'anglais <i>chromosomal microarray analysis</i>)
CODE	Congenital Heart Disease and the Diagnostic Yield with Exome Sequencing
CQGC	Centre québécois de génomique clinique
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
DSQ	Dossier santé Québec
EJHG	European Journal of Human Genetics
ES	Séquençage de l'exome (de l'anglais <i>exome sequencing</i>)

¹ Depuis décembre 2023, l'ACMTS-CADTH est devenue l'AMC-CDA : <https://www.cda-amc.ca/fr/lagence-des-medicaments-du-canada>.

FADS	Séquence de déformation par akinésie foétale (de l'anglais <i>fetal akinesia deformation sequence</i>)
FGSG	Fetal Genomics Steering Group
FMG	France Médecine Génomique
GSO	Genome-wide Sequencing Ontario
GWS	Genome-Wide Sequencing
HQO	Health Quality Ontario
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
ISPD	International Society for Prenatal Diagnosis
NHS	National Health Services
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
MUHC	McGill University Health Centre
NGS	Next Generation Sequencing
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
PFMG	Plan France Médecine Génomique
PQDNSU	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire
QF-PCR	Quantitative Fluorescent Polymerase Chain Reaction
RDX	Rendement diagnostique
RDXi	Rendement diagnostique incrémental
RQDM	Réseau québécois de diagnostic moléculaire
SCSAC	Système canadien de surveillance des anomalies congénitales
SF	Résultats secondaires (de l'anglais <i>secondary findings</i>)
SIGU	Italian Society of Human Genetics
SIN	Italian Society of Neonatology
SIP	Italian Society of Pediatrics
SNG	Séquençage de nouvelle génération (ou NGS, de l'anglais <i>next generation sequencing</i>)
SPC	Syndromes polymalformatifs congénitaux
SOGC	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada
VM	Ventriculomégalie (<i>ventriculomegaly</i>)
VNC	Variation du nombre de copies (de l'anglais <i>copy number variation</i>)

VP	Valeur pondérée
VSD	Défaut de la communication interventriculaire (de l'anglais <i>ventricular septal defect</i>)
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

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 ces analyses. Dans l'optique de réaliser des économies d'échelle et de favoriser une utilisation plus judicieuse de ces tests, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a entrepris, en collaboration avec le Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM), de rapatrier plusieurs analyses effectuées par séquençage de nouvelle génération (SNG). Le déploiement de ce projet entraîne indubitablement de nouvelles possibilités et des défis 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 lecture d'enjeux relativement aux modalités optimales d'implantation associées au rapatriement de ces analyses, et ce, dans la perspective du système de santé québécois.

Cet état des connaissances traite du panel virtuel de gènes qui sera analysé à partir du séquençage de l'exome entier pour établir le diagnostic moléculaire des syndromes polymalformatifs congénitaux.

Bien que le séquençage du génome entier (WGS) ne soit pas présentement disponible en clinique au Québec, il a été inclus à la demande du Ministère dans les comparateurs en raison de l'évolution rapide de sa disponibilité et de la réduction progressive des coûts de cette technologie.

La démarche d'évaluation comprend une revue rapide de la documentation scientifique et de la littérature grise, une consultation des parties prenantes ainsi qu'une analyse de l'impact budgétaire. La méthodologie déployée pour réaliser cette évaluation est décrite à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*.

Description de la demande

Laboratoire demandeur¹	Grappe Estrie
Laboratoires désignés²	▪ Séquençage : Centre québécois de génomique clinique (CQGC) ▪ Interprétation : Grappe Estrie Grappe Montréal – CHU Sainte-Justine
Nom de l'analyse	Panel virtuel de gènes associés aux syndromes polymalformatifs congénitaux analysé à partir des données de séquençage de l'exome. Analyse inscrite au Répertoire des procédures suprarégionales de biologie médicale ³ (code 55372).
Population cible	Fœtus et nouveau-nés avec une présentation clinique évocatrice d'un syndrome polymalformatif.
Intervention proposée	Analyses réalisées à partir des données de séquençage de l'exome entier (WES). La stratégie favorisée est celle de l'analyse du clinome en trio « parents-enfant », complétée par une analyse du WES si aucun variant pathogénique n'est trouvé.
Comparateur	▪ Analyses réalisées à l'extérieur (envoi hors Québec) ▪ Analyses réalisées à partir des données de séquençage du génome entier (WGS)⁴
Modalités, trajectoire de l'échantillon	Ces analyses seront effectuées sur de l'ADN extrait principalement d'échantillons sanguins, de tissus ou de cellules en contexte prénatal (amniocytes en culture ou villosités chorales non cultivées). Le séquençage sera effectué sur une plateforme NextSeq (Illumina ^{MC}) au CQGC et interprété dans un des laboratoires suprarégionaux désignés. Un génotypage par méthode SnaPshot sera fait en parallèle pour s'assurer de l'identité du spécimen au cours de la procédure de SNG.
Temps de réponse	Analyses postnatales : 90 jours calendaires Fœtus et autres cas urgents : 28 jours calendaires
Valeur pondérée⁵	La valeur pondérée (VP) est de 611 pour l'interprétation des données du WES ⁶ et de 404 pour la production du WES, soit une VP globale de 1 007.

Sigles et acronymes : ADN : acide désoxyribonucléique; CQGC : Centre québécois de génomique clinique; SNG : séquençage nouvelle génération; 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 a la responsabilité de proposer au MSSS une offre de service qui permettra de rapatrier et 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 désignés par le MSSS pour réaliser une analyse de laboratoire.

³ La description et la VP de l'analyse 55372 – Panel virtuel ciblé de gènes associés aux syndromes polymalformatifs analysé à partir des données de séquençage de l'exome (interprétation seulement) (RQDM) se trouve au lien suivant : <https://www.msss.gouv.qc.ca/repertoires/biomed/fiche.php?id=55372> (Consulté le 22 novembre 2024).

⁴ Bien que le WGS ne soit pas présentement disponible en clinique au Québec, à la demande du Ministère, il a été inclus dans les comparateurs en raison de l'évolution rapide de sa disponibilité et de la réduction progressive des coûts de cette technologie.

⁵ La VP est la valeur associée à chacune des procédures du Répertoire qui reflète les ressources nécessaires (humaines et matérielles) à la réalisation de la procédure.

⁶ La VP inscrite au Répertoire pour les analyses 2024-2025 se trouve au lien suivant : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2023/23-922-04W.pdf> (Consulté le 22 novembre 2024).

1 DIMENSION POPULATIONNELLE

En résumé

- Les syndromes polymalformatifs congénitaux (SPC) regroupent un grand nombre de conditions hétérogènes caractérisées par la présence d'anomalies multiples et souvent multisystémiques.
- Environ 3 à 5 % des grossesses dans les pays développés sont touchées par des malformations congénitales.
- Les anomalies congénitales sont la principale cause de mortalité infantile au Canada.
- Près de 50 % des anomalies congénitales ne peuvent être associées à une cause spécifique.
- Pour la période 2023-2024, 357 envois hors Québec et 46 analyses réalisées au Québec ont été effectués pour des conditions considérées comme des syndromes polymalformatifs congénitaux.

1.1 Brève description des maladies ciblées

Les syndromes polymalformatifs congénitaux regroupent un grand nombre de conditions hétérogènes caractérisées par la présence d'anomalies multiples qui peuvent être structurales (p. ex., des malformations cardiaques) ou fonctionnelles (p. ex., des anomalies métaboliques et des déficits sensoriels) et souvent multisystémiques. Elles s'associent fréquemment à des troubles neurodéveloppementaux (déficience intellectuelle, retard psychomoteur, troubles du spectre de l'autisme), à un retard de croissance staturo-pondérale et à des signes physiques mineurs cranio-faciaux ou des extrémités qui peuvent entraver le développement de la personne [CHUBDX, 2015].

En contexte prénatal, détectées lors de l'échographie, elles peuvent aller d'une simple anomalie mineure (isolée) à des anomalies multisystémiques (non isolées) [Reilly *et al.*, 2023].

1.2 Épidémiologie des syndromes polymalformatifs

Environ 3 à 5 % des grossesses des pays développés sont compliquées par des cas de malformations congénitales et sont associées à une mortalité périnatale et à une morbidité à long terme importantes [CDC, 2024; Kilby *et al.*, 2023; Reilly *et al.*, 2023; Pauta *et al.*, 2022; Mone *et al.*, 2021; HQO, 2020].

Au Canada, les anomalies congénitales sont la principale cause de mortalité infantile et ont des répercussions importantes à long terme sur les individus, les familles et les systèmes de soins de santé [SC, 2024]. Ce constat est semblable à l'échelle québécoise, où les anomalies congénitales constituent la première cause de mortalité infantile et la deuxième cause d'hospitalisation chez les enfants de moins d'un an [CESP, 2020].

L'ampleur des impacts des anomalies congénitales au Canada a mené à la création de l'outil de données sur les anomalies congénitales développé par le Système canadien de

surveillance des anomalies congénitales (SCSAC) afin de présenter les taux de prévalence, les tendances temporelles et certains facteurs associés aux anomalies congénitales au Canada [PHAC, 2022]. Les données présentées donnent une vue d'ensemble de 38 anomalies congénitales qui sont regroupées en 12 catégories.

À ce jour, il existe plus de 1 000 gènes avec plus de 2 phénotypes ayant une cause moléculaire connue répertoriés par le catalogue OMIM ([Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders](#)).

1.3 Diagnostic

Les anomalies congénitales multiples sont difficiles à diagnostiquer étant donné la complexité et le chevauchement des symptômes de divers troubles, dont la plupart sont rares². Environ la moitié des anomalies congénitales ne peuvent être associées à une cause ou à un diagnostic spécifique sur la seule base de la présentation clinique et de l'examen des causes environnementales [HQO, 2020].

En contexte prénatal, l'échographie fœtale est le standard de soins pour la détection des anomalies congénitales structurelles. Certaines anomalies structurelles peuvent être détectées dès le premier trimestre [Reilly *et al.*, 2024; Mellis *et al.*, 2022], mais sont souvent non spécifiques, ce qui complique le diagnostic différentiel [Pauta *et al.*, 2022; Kilby, 2021]. Les anomalies du système nerveux central (SNC) sont souvent détectées plus tardivement lors du 3^e trimestre [Blayney *et al.*, 2024]. Il en va de même pour les anomalies de croissance [Pauta *et al.*, 2023].

Au Québec, l'échographie morphologique détaillée est offerte de routine, est généralement effectuée au deuxième trimestre (18^e à 22^e semaines de grossesse) et permet de déceler les principales malformations viables. Idéalement, une échographie au premier trimestre (entre la 11^e et la 13^e semaines de grossesse) est également offerte pour évaluer la clarté nucale, élément du dépistage des trisomies 21 et 18, dans le cadre du Programme québécois de dépistage prénatal [MSSS, 2024; Lazier *et al.*, 2022].

À la suite de la découverte d'éléments échographiques significatifs, les femmes enceintes sont dirigées vers la génétique médicale pour évaluer les risques d'anomalie génétique sous-jacente et organiser les tests nécessaires en fonction du souhait des couples [MSSS, 2024].

Selon la perspective des cliniciens, une proportion des cas avec une anomalie congénitale en apparence isolée en prénatal montre des malformations additionnelles à l'autopsie lors d'une interruption de grossesse ou chez le nouveau-né. De plus, certaines anomalies associées aux syndromes polymalformatifs congénitaux sont difficiles à évaluer lors d'une échographie (p. ex., fente palatine, anomalies digestives, anomalies cérébrales). La qualité de l'échographie peut aussi être limitée par divers facteurs, tels le poids de la mère et la présence de grossesses multiples. Il est également mentionné que

² Au Canada, l'Organisation canadienne pour les maladies rares (OCMR) définit une maladie rare comme une maladie qui touche moins d'une personne sur 2 000 [CORD, 2024].

certaines anomalies plus subtiles ne sont pas visibles par les méthodes d'imagerie actuelle et seront détectées uniquement chez le nouveau-né.

Bien que les phénotypes observés soient mieux documentés qu'auparavant chez les nouveau-nés et les jeunes enfants, 50 % des syndromes polymalformatifs ne peuvent pas être liés à une cause spécifique [PHAC, 2022; Malinowski *et al.*, 2020].

1.4 Brève description de la situation actuelle au Québec

L'analyse du panel virtuel ciblé de gènes associés aux syndromes polymalformatifs à partir des données de séquençage de l'exome (interprétation seulement) (code d'analyse 55372) est inscrite au Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale³ (ci-après nommé « Répertoire ») depuis l'année financière 2022-2023. Actuellement, les grappes désignées pour cette analyse auraient la capacité de répondre aux demandes des usagers de leurs établissements uniquement. Des envois extérieurs sont donc effectués par les autres grappes de laboratoires.

Selon une analyse sommaire des données clinico-administratives, 276 et 373 analyses ont été répertoriées dans les envois en dehors de la province en 2021-2022 et en 2022-2023, respectivement. Pour la période 2023-2024, 357 envois hors Québec et 46 analyses réalisées au Québec ont été effectués pour des conditions considérées comme des syndromes polymalformatifs congénitaux. Les données ne permettent toutefois pas d'extraire la proportion de ces analyses qui sont demandées en contexte prénatal.

Jusqu'à tout récemment, le diagnostic moléculaire des syndromes polymalformatifs congénitaux à partir du séquençage était principalement offert en contexte postnatal.

1.5 Besoins de santé non comblés

L'absence de diagnostic est une source de stress non négligeable pour les patients et leur famille. Un diagnostic génétique peut être essentiel pour comprendre la cause et le pronostic de la maladie. Il permet de limiter l'errance diagnostique (tests, suivis et traitements inutiles) et facilite la mise en place de systèmes de soutien appropriés, notamment en mettant les familles en contact avec des groupes d'aide liés à la maladie [HQO, 2020].

L'identification de l'étiologie génétique par le biais d'une approche par SNG, réalisée tôt dans le parcours de l'enfant ou de la grossesse, pourrait aider à établir des attentes réalistes des parents concernant le développement de l'enfant et permettre de prendre des décisions justes et éclairées sur le parcours de soins et services [Lazier *et al.*, 2022; HQO, 2020].

³ Ministère de la Santé et des Services sociaux, *Répertoire québécois et système de mesures des procédures de biologie médicale*, Édition 2023-2024. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-003583/> (Consulté le 26 septembre 2024).

L'ensemble des membres du comité consultatif rapporte que l'errance diagnostique est une réalité au Québec. Ils mentionnent aussi le manque de néonatalogistes, de pédiatres et de médecins généticiens avec une expertise en syndromes polymalformatifs, ce qui constitue un enjeu important dans le suivi des grossesses et des patients atteints.

1.6 Indications et critères d'accès

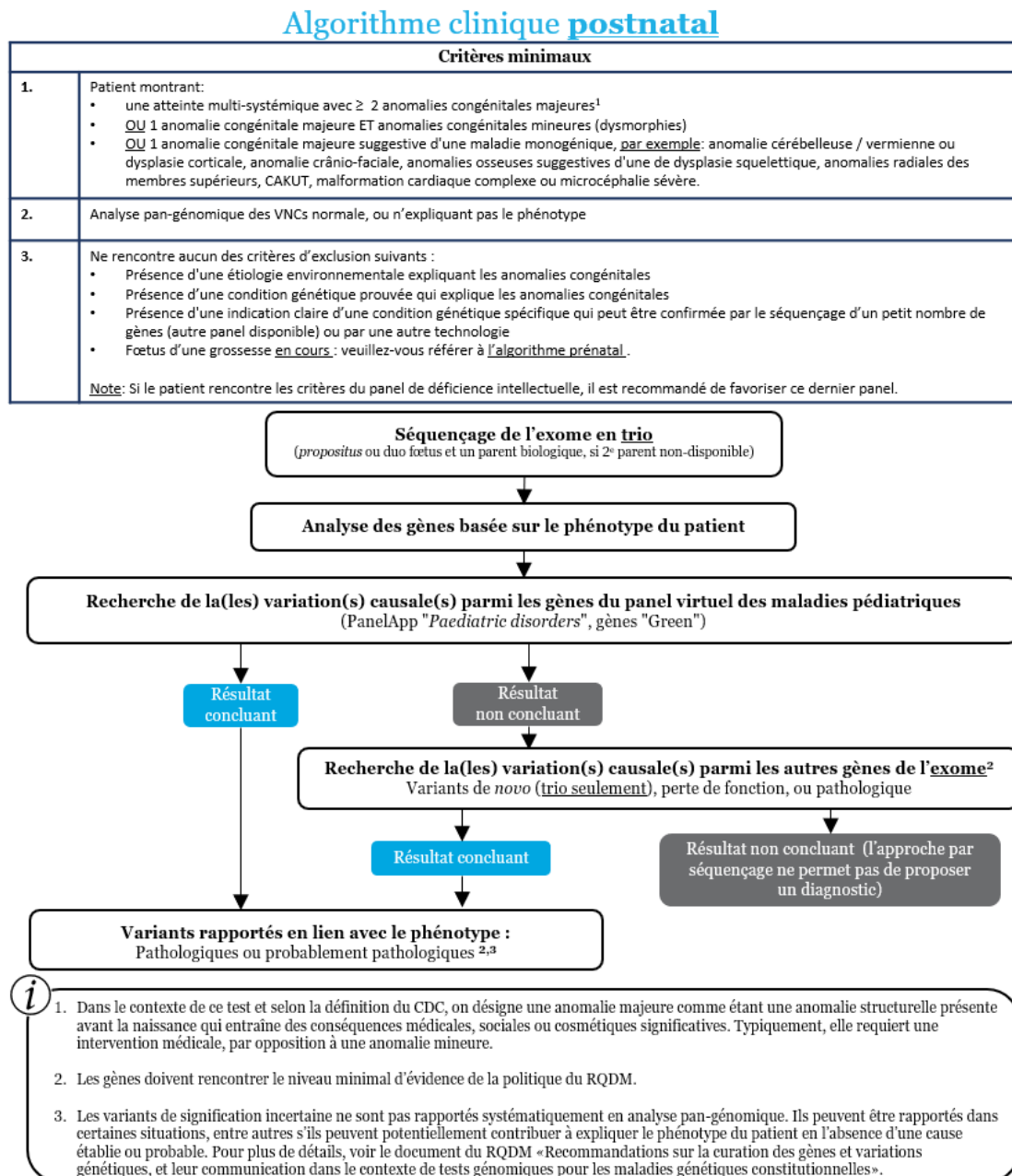
Une consultation en génétique médicale est requise pour évaluer la présence de critères cliniques et paracliniques dans le but d'orienter le choix des examens moléculaires. Il est souhaitable que le médecin généticien possède une expertise en dysmorphologie afin de confirmer la pertinence clinique d'effectuer le test et de pouvoir recommander l'analyse par des panels virtuels spécifiques ou *ad hoc* lorsque possible.

1.6.1 Algorithmes cliniques

L'ensemble des critères d'accès et des présentations cliniques proposés en contexte prénatal et postnatal se trouve dans les algorithmes synthèses présentés dans les figures [1](#) et [2](#).

Le laboratoire demandeur souligne que, lorsque possible, l'analyse postnatale sera favorisée afin de faciliter le diagnostic grâce à un phénotype plus complet.

Figure 1 **Algorithme clinique pour le diagnostic moléculaire des syndromes polymalformatifs en contexte postnatal**

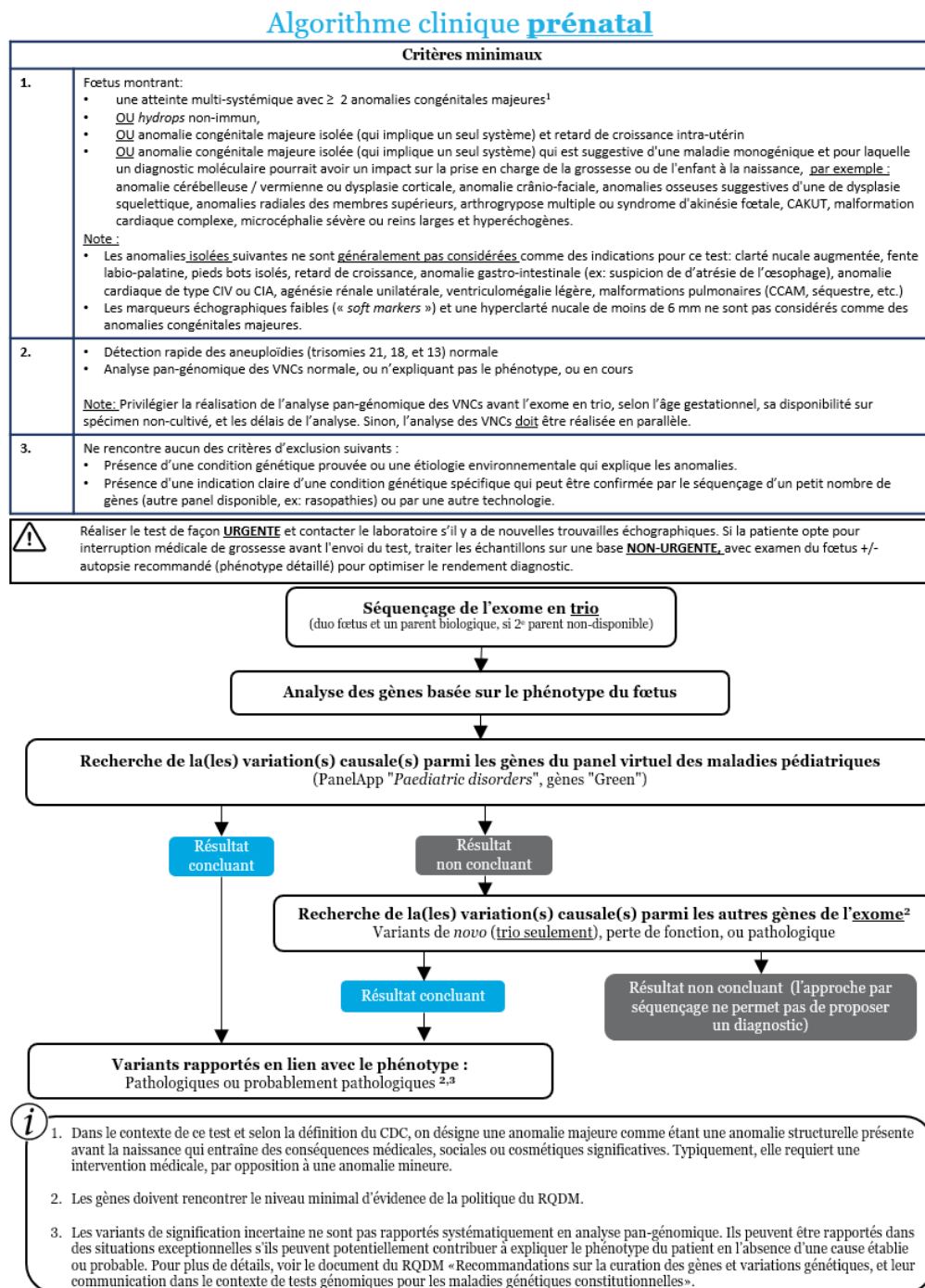


Source : Algorithme proposé en date du 13 février 2025 par le groupe de travail du RQDM responsable de l'analyse, provenant de travaux appelés à évoluer et adaptés par l'INESSS.

Sigles et acronymes : CAKUT : anomalies congénitales des reins et des voies urinaires (de l'anglais *congenital anomalies of kidney and urinary tract*); CDC : Centers for Disease Control and Prevention⁴; RQDM : Réseau québécois de diagnostic moléculaire; VNC : variation du nombre de copies.

⁴ La définition d'« anomalies congénitales » du CDC est disponible au lien suivant : https://archive.cdc.gov/www_cdc.gov/ncbddd/birthdefects/surveillancemanual/chapters/chapter-1/chapter1-4.html (Consulté le 19 novembre 2024).

Figure 2 **Algorithme clinique pour le diagnostic moléculaire des syndromes polymalformatifs en contexte prénatal**



Source : Algorithme proposé en date du 13 février 2025 par le groupe de travail du RQDM responsable de l'analyse, provenant de travaux appelés à évoluer et adaptés par l'INESSS.

Sigles et acronymes : CAKUT : anomalies congénitales des reins et des voies urinaires (de l'anglais *congenital anomalies of kidney and urinary tract*); CCAM : malformation adénomatoïde kystique du poumon (de l'anglais *congenital cystic adenomatoid malformation*); CDC : Centers for Disease Control and Prevention; CIA : communication interatriale; CIV : communication interventriculaire; RQDM : Réseau québécois de diagnostic moléculaire; VNC : variation du nombre de copies.

1.6.2 Perspectives des membres du comité consultatif concernant les algorithmes cliniques proposés

1.6.2.1 Indications et critères cliniques

Selon certains membres, les critères d'admissibilité sont trop restrictifs. Ils sont d'avis que la prise de décision d'effectuer le test devrait reposer sur l'évaluation et le jugement de l'équipe médicale responsable du cas.

D'autres membres soulignent l'importance d'établir des critères standards d'admissibilité pour éviter les inégalités dans la prescription des tests médicaux. Sans ces critères, il y a un risque que les médecins interprètent différemment les anomalies, ce qui pourrait provoquer l'augmentation de la volumétrie et des temps de réponse.

1.6.2.2 Cas urgents

Les cliniciens consultés soulignent l'importance que les nouveau-nés aux soins intensifs soient traités en urgence comme les cas prénataux. Dans cette situation, il est aussi pertinent que l'analyse des VNC soit effectuée en parallèle de l'analyse par SNG. Il est à noter que ces cas critiques étaient couverts par le projet PRAGMatIQ (*Pediatric RAPid GenoMics In Quebec*) depuis 2023 [GenomeQuébec, 2023]. Toutefois, ce programme prendra fin en 2025. Il est donc probable que certains de ces cas critiques soient examinés à l'aide du panel des syndromes polymalformatifs.

Les membres doutent de la pertinence d'effectuer l'interprétation du clinome avant le WES, notamment pour les cas où l'ADN des parents (analyse en trio) est disponible et que l'analyse est considérée comme urgente (prénatal, néonatalogie, soins intensifs) afin de limiter les délais d'analyse. Ils s'appuient sur les rendements diagnostiques rapportés dans la littérature (voir la [section 2](#) « Dimension clinique ») qui suggèrent que, dans la majorité des cas, une analyse de l'exome sera effectuée en raison d'un résultat négatif.

1.6.2.3 Analyse en trio, en duo ou du probant seul

Selon les membres, il est adéquat de procéder à l'analyse du probant seul si une condition spécifique est suspectée, car cela permet d'avoir le résultat plus rapidement pour l'enfant et d'adapter le parcours de soins rapidement. Cependant, il peut exister un enjeu de temps et de conseil génétique, notamment parce que les parents désirent un autre enfant ou qu'une nouvelle grossesse est en cours. Dans cette optique, l'analyse en trio devrait être permise, malgré le coût additionnel engendré.

Les membres mentionnent qu'en contexte d'urgence (p. ex., grossesse en cours, soins intensifs néonataux ou pédiatriques), il existe un enjeu de temps. L'absence ou le délai d'obtention des échantillons parentaux pour l'analyse en trio empêche ou retarde fréquemment l'analyse. L'analyse en duo ou du probant seul devrait donc être envisagée. Par ailleurs, certains cliniciens soulignent qu'il serait inéquitable que des cas urgents n'aient pas accès à l'analyse de l'exome en raison de l'absence de l'ADN d'un ou des deux parents biologiques.

1.6.2.4 Découvertes fortuites, variants de signification incertaine et consentement

Certains membres soulignent l'importance de favoriser une approche permettant de limiter le risque de découvertes fortuites et des variants de signification incertaine (VSI) qui pourraient rendre difficile l'interprétation des résultats. Les membres conviennent que, bien que les laboratoires soient habitués à gérer les incertitudes génétiques, il est important qu'il y ait une politique claire sur les éléments à divulguer afin d'avoir une pratique homogène entre les laboratoires. Il est à cet effet important d'informer adéquatement les parents en amont du test, lors du conseil génétique, des types de résultats qui leur seront divulgués, y compris les découvertes fortuites et les VSI, ainsi que le passage possible à l'analyse de l'exome. L'information transmise aux parents doit être claire et précise afin de pouvoir obtenir un consentement éclairé sur ces points.

1.6.2.5 Réanalyse des cas négatifs

En raison des ressources cliniques limitées, certains cliniciens mentionnent qu'il n'est pas actuellement possible de réaliser des suivis fréquents des patients et de demander une réanalyse des échantillons ayant reçu un rapport négatif sur une base annuelle afin de pouvoir évaluer si un variant récemment déterminé comme étant pathologique et ayant bonifié le panel est en mesure de confirmer un diagnostic. Avoir le maximum d'information génétique, notamment en rapportant les VSI en situation postnatale, permet de cibler les patients devant faire l'objet d'un suivi au lieu de mettre la responsabilité sur les familles. Une procédure de réanalyse automatique des analyses initialement négatives pourrait être envisagée à l'échelle du laboratoire.

2 DIMENSION CLINIQUE

En résumé

Utilité clinique

- Selon les données recueillies, dans le contexte d'un syndrome polymalformatif, l'analyse du clinome (ou de l'exome) permet :
 - d'établir, de préciser ou de confirmer un diagnostic;
 - d'évaluer le pronostic et de prendre des décisions éclairées sur le parcours de soins;
 - d'orienter le conseil génétique et de mettre en place un système de soutien approprié aux familles.
- L'analyse de l'exome est recommandée par les différentes sociétés savantes consultées pour entre autres éviter l'errance diagnostic.

Validité clinique

- Le clinome, analysé à partir des données du WES, est proposé par le demandeur comme panel de base pour le diagnostic moléculaire des syndromes polymalformatifs congénitaux en raison de la grande diversité génotypique et phénotypique de ces syndromes.
- Une veille scientifique régulière sera effectuée par les responsables de l'analyse afin de maintenir à jour la liste de gènes incluse dans le panel.
- Selon le demandeur, une approche diagnostique à ouverture progressive (analyses réflexes) sera privilégiée, permettant d'explorer l'ensemble de l'exome si nécessaire.
- Selon la littérature scientifique, le rendement diagnostique de l'analyse de l'exome pour les syndromes polymalformatifs est de 25 à 45 % en contexte postnatal et de 26 à 36 % en contexte prénatal.
- L'hétérogénéité du rendement diagnostique entre les études est principalement le résultat de différences dans les populations incluses et les méthodes d'analyse par SNG utilisées.

2.1 Utilité clinique

2.1.1 Perspective du demandeur

Selon le demandeur, la recherche d'une cause moléculaire chez un patient avec un syndrome polymalformatif congénital est motivée par l'objectif de préciser le pronostic à long terme de l'enfant ainsi que le risque de récurrence, et de discuter des services de diagnostic prénatal et de tests de porteurs aux membres de la famille concernés.

Plus précisément, selon le demandeur, l'analyse du *clinome* dans le contexte d'un syndrome polymalformatif congénital permet :

- d'établir, de préciser ou de confirmer un diagnostic;
- d'évaluer le pronostic et d'orienter le conseil génétique;
- d'établir un plan de traitement.

L'identification d'une cause à la pathologie de leur enfant peut aider les familles à obtenir de l'information spécifique et à chercher du soutien auprès d'autres familles ou d'organisations de parents.

Selon les membres du comité consultatif, en contexte prénatal, le diagnostic moléculaire permet aux parents de prendre une décision éclairée sur la poursuite ou non de la grossesse et de se préparer à l'arrivée de l'enfant. Sur le plan clinique, le diagnostic permet de diminuer les incertitudes et les imprévus après la naissance de l'enfant et aux équipes de soins néonataux de se préparer adéquatement.

Les membres mettent aussi de l'avant l'importance de prendre en compte la perspective des parents dans l'interprétation de l'utilité clinique du diagnostic moléculaire, car l'impact sur leur qualité de vie peut être différent de ce qui est perçu par les cliniciens.

2.1.2 Recommandations et positions de sociétés savantes

Un total de 14 documents de synthèse qui portent sur le diagnostic moléculaire des syndromes polymalformatifs ont été retenus, dont :

- quatre d'agences réglementaires [NHS, 2024; PFMG, 2024; HQO, 2020; Herington et McCormack, 2019];
- huit d'associations professionnelles [Lazier *et al.*, 2022; Van den Veyver *et al.*, 2022; Douglas Wilson *et al.*, 2021; Manickam *et al.*, 2021; Monaghan *et al.*, 2020; Hershberger *et al.*, 2018; Borghesi *et al.*, 2017; Boycott *et al.*, 2015];
- deux revues sur les guides de pratique et les politiques [Hartley *et al.*, 2023; Klapwijk *et al.*, 2021].

La qualité méthodologique de ces documents a été jugée majoritairement faible (annexe E du document *Annexes complémentaires*).

Les principales conclusions concernant l'utilité clinique du diagnostic moléculaire des syndromes polymalformatifs sont présentées dans le [tableau 1](#) et les recommandations sont résumées à la [section 4.1](#) (Dimension socioculturelle).

Brièvement, les constats soulignés par les sociétés savantes sont que l'utilité clinique comprend des changements de la prise en charge clinique active à court terme (modification de la médication, des procédures ou du traitement) et à long terme (orientation vers des spécialistes, surveillance ou changement de mode de vie). Il y a aussi une utilité personnelle pour les parents dans l'obtention de ces résultats pour la planification de naissances futures.

Tableau 1 Constats et positions de sociétés savantes concernant l'utilité clinique des approches de SNG

ORGANISATION (PAYS)	RÉSUMÉ DES RECOMMANDATIONS	RÉFÉRENCES
Autorités de santé et agences réglementaires		
CADTH-ACMTS (Canada)	Le diagnostic génétique procure un sentiment de soulagement pour certaines familles, mais peut aussi mener à des frustrations si les variants détectés ne permettent pas d'action clinique concrète. Pour cette raison, certaines familles choisissent de ne pas recevoir les résultats lorsqu'ils ne sont pas cliniquement actionnables.	[Herington et McCormack, 2019]
HQO (Canada)	Le séquençage du génome entier entraîne des changements dans la médication, les traitements et l'orientation vers des spécialistes pour certaines personnes testées. Les taux de changements à court et à long terme sont respectivement de 16,7 % et de 46,4 % pour les patients ayant reçu un diagnostic.	[HQO, 2020]
Collèges, associations et ordres professionnels		
ACMG (États-Unis)	L'utilité clinique du diagnostic moléculaire comprend des changements de la prise en charge clinique active à court terme (modification de la médication, des procédures ou du traitement) et à long terme (orientation vers des spécialistes, surveillance ou changement de mode de vie). Les taux de changement à court et à long terme en contexte postnatal sont respectivement de 8 % et de 10 %.	[Manickam <i>et al.</i> , 2021]
BSGM (Royaume-Uni)	L'utilité clinique des tests génétiques est de permettre d'établir un diagnostic définitif, important pour informer les parents et les cliniciens, et d'éviter l'errance diagnostique. Cela aide à la prise en charge médicale et à la planification familiale.	[Mone <i>et al.</i> , 2021]
SIGU (Italie)	Le séquençage de l'exome chez le nouveau-né gravement malade permet de raccourcir la durée d'obtention d'un diagnostic, d'aider à la prise en charge médicale et de réduire globalement les coûts des soins de santé pour le patient.	[Borghesi <i>et al.</i> , 2017]
Autres documents de synthèse		
s. o. (États-Unis)	La revue systématique rapporte que 95 % des études mentionnent un changement dans la prise en charge du patient ou de sa famille à la suite des démarches de diagnostic moléculaire.	[Malinowski <i>et al.</i> , 2020]
s. o. (Canada)	Puisqu'il n'y a pas de standardisation de l'évaluation de l'utilité clinique, il est difficile de la quantifier et de comparer les données d'utilité rapportées par les différentes études.	[Azuelos <i>et al.</i> , 2024; Young et Argaez, 2019]

Sigles et acronymes : ACMG: American College of Medical Geneticists; ACMTS: Association canadienne des médicaments et des technologies de la santé; BSGM : British Society for Genetic Medicine; HQO : Health Quality Ontario; SIGU: Italian Society of Human Genetics.

2.2 Validité clinique

En génétique héréditaire, la validité clinique d'un panel multigénique effectué par séquençage est entre autres déterminée par l'association des gènes du panel avec la maladie ciblée et par sa capacité à rendre un diagnostic définitif. Le panel devrait donc inclure tous les gènes dans lesquels des variants de séquence ont été clairement désignés comme étant responsables de la maladie (corrélation génotype/phénotype).

2.2.1 Méthode analytique proposée par le demandeur

Selon le demandeur, le WES permet d'obtenir un rendement diagnostique supérieur aux panels étant donné la grande hétérogénéité phénotypique et génotypique des conditions regroupées au sein des syndromes polymalformatifs. La complexité de la classification de ces syndromes rend difficiles la création de panels cliniquement pertinents et la validation de ceux-ci par les experts qui se restreignent à des domaines malformatifs précis.

Le demandeur propose donc l'utilisation d'un panel large, englobant une multitude de conditions, comme celui des [conditions pédiatriques du groupe *PanelApp*](#), où un effort a été fait pour exclure les conditions qui se manifestent à l'âge adulte. Globalement, ce panel est semblable au clinome (mendéliome ou exome clinique) sur le plan des gènes inclus, bien que le risque de découvertes fortuites soit rapporté comme étant moindre. Toutefois, selon les consultations effectuées, l'utilisation d'un panel large comme celui de *PanelApp* (ou du clinome) présente certaines limitations par rapport à l'analyse complète de l'exome, en particulier en ce qui a trait à la périodicité des révisions du panel et au retard de l'incorporation des gènes dans les bases de données servant à générer le clinome, entre autres.

Selon l'approche du demandeur, si aucune cause n'est trouvée par l'analyse du clinome, l'ensemble de l'exome sera exploré pour certains types de variants. Toutefois, cela ne sera fait que pour les analyses réalisées en trio. Il s'agit d'un mécanisme pour diminuer le risque de manquer des variants pathologiques ou probablement pathologiques décelés dans des gènes qui pourraient avoir été publiés récemment et qui n'ont pas été encore incorporés dans les bases de données.

2.2.2 Mises à jour périodiques des panels virtuels

La liste des gènes compris dans ce panel sera générée mensuellement par un programme informatique en regroupant les gènes associés aux maladies rares dans les bases de données pertinentes et en assurant que ceux-ci atteignent le niveau d'évidence minimal suggéré par l'INESSS [INESSS, 2023b]. Une révision manuelle des nouveaux gènes est prévue afin de déceler les problèmes potentiels de couverture. La liste de gènes analysés (et transcrits) sera incluse en annexe du rapport produit par le laboratoire, avec la date de mise à jour des bases de données OMIM et Orphanet utilisées.

Le demandeur rapporte que les différentes versions de la liste de gènes analysés inclus dans le panel seront disponibles pour les cliniciens sur le site Web du RQDM, qui est mis à jour sur une base annuelle. Toutefois, en raison de l'évolution rapide des connaissances, la liste des gènes réellement analysés sera mise à jour mensuellement.

2.2.3 Rendement diagnostique

Au total, 16 méta-analyses avec ou sans revue systématique ont été retenues sur le rendement diagnostique et sont présentées à l'annexe F. Le risque de biais de l'ensemble de ces documents a été jugé faible (annexe E). Deux revues narratives [Fortin *et al.*, 2024; Kilby *et al.*, 2023] ont également été retenues et rapportent le rendement diagnostique des analyses génétiques de conditions regroupées sous l'appellation de syndromes polymalformatifs ou d'anomalies congénitales multiples.

La majorité des études rapporte le rendement diagnostique chez des populations de patients où une approche par séquençage de l'exome a été effectué. Dans leurs critères de sélection, l'ensemble des études excluait les articles où des panels de gènes ciblés étaient utilisés. De plus, les articles de synthèse repérés n'effectuaient pas de distinction explicite entre les études rapportant les données en lien avec le séquençage de l'exome et le séquençage de l'exome clinique (clinome : CES) qui est couvert par le panel des syndromes polymalformatifs qui fait l'objet du présent rapport. Toutefois, étant donné l'approche progressive proposée par le demandeur, les rendements diagnostiques rapportés à l'annexe F sont susceptibles de correspondre aux rendements pouvant être obtenus à la fin du parcours diagnostique du patient puisque l'étape ultime prévoit l'analyse des données de l'exome entier.

La plupart des documents de synthèse repérés ont rapporté un haut niveau d'hétérogénéité (haute valeur de l'indice I^2) dans leurs analyses, ce qui signifie que les résultats doivent être interprétés avec prudence. L'hétérogénéité du rendement diagnostique entre les études est principalement le résultat de différences dans les populations incluses dans les analyses (p. ex., faible nombre de patients, différences entre les phénotypes, inclusions de stade postnatal dans les cohortes prénatales, présélection des individus ou non avant l'analyse), mais elle est également influencée par des approches différentes de SNG (WES, CES et WGS) et les types d'analyses effectuées (trio vs probant seul). Les analyses des études sont aussi limitées par le fait qu'elles ne font pas de distinction entre les études qui ont été conduites en contexte de recherche et en contexte clinique. La majorité des études a calculé le rendement diagnostique incrémental en utilisant zéro pour refléter le résultat négatif de l'analyse chromosomique sur micropuce (CMA) ou du caryotype.

Bien que la majorité des études de synthèse repérées s'attardaient au contexte prénatal, limitant l'appréciation d'une comparaison avec le contexte postnatal, un rendement diagnostique supérieur est attendu en contexte postnatal pour des analyses similaires [Shreeve *et al.*, 2024; Slavotinek *et al.*, 2023]. Cela est notamment occasionné par le fait que des limitations importantes subsistent lors de l'interprétation du phénotype du fœtus par échographie.

L'analyse par micropuce chromosomique ou caryotypage permet de déterminer la cause de l'anomalie dans 10 à 20 % des cas [Schubert *et al.*, 2024; Guadagnolo *et al.*, 2021]. Le séquençage de l'exome permet, en pratique postnatale, d'atteindre un rendement diagnostique (incrémental par rapport au CMA) oscillant de 25 à 45 % et de 26 à 36 % en contexte prénatal pour toutes les anomalies congénitales [Fortin *et al.*, 2024; Shreeve *et al.*, 2024; Kilby *et al.*, 2023; Guadagnolo *et al.*, 2021]. Un rendement relativement plus élevé est observé dans les cas d'anomalies musculo-squelettiques et du système nerveux central (annexe F; [Fortin *et al.*, 2024; Shreeve *et al.*, 2024; Kilby *et al.*, 2023]), ainsi que dans les cohortes préalablement sélectionnées [Shreeve *et al.*, 2024; Mellis *et al.*, 2022; Clark *et al.*, 2018].

Les membres du comité consultatif soulignent qu'il y a des malformations isolées pour lesquelles une analyse génétique n'est pas indiquée et valorisent l'importance du travail collaboratif des équipes de soins et de la génétique médicale pour décider de l'utilité clinique du test. La décision doit être prise de façon multidisciplinaire en prenant en considération la sensibilité et la spécificité du test pour la condition ciblée.

2.2.3.1 Rendement diagnostique incrémental du WGS

Un seul document de synthèse repéré [Shreeve *et al.*, 2024] s'est attardé à comparer le rendement diagnostique incrémental du WGS par rapport à la QF-PCR/CMA et au séquençage de l'exome, en contexte prénatal et postnatal. Cette étude a déterminé qu'il y a un rendement diagnostique incrémental du WGS par rapport à la QF-PCR/CMA et à l'ES de 1 % (95 % IC, 0 à 4 %) ($I^2 = 47\%$), ne démontrant pas un avantage à effectuer une analyse par WGS dès le départ plutôt que la détection du nombre de copies (QF-PCR/CMA) suivie d'un séquençage de l'exome. La CMA est aussi fréquemment rapportée comme étant effectuée en parallèle avec le séquençage de l'exome.

Les membres du comité consultatif sont d'avis qu'il y a un gain analytique supérieur à effectuer le WGS plutôt que le WES, car il permet de détecter des variants et des conditions génétiques additionnels. Toutefois, considérant les contraintes de temps et de ressources, il demeure plus réaliste d'effectuer le WES au lieu du WGS.

3 DIMENSION ORGANISATIONNELLE

En résumé

- Le temps de réponse ne devrait pas dépasser 90 jours pour les analyses postnatales de routine et 28 jours pour les cas urgents et les analyses prénatales.
- Actuellement, il existe un enjeu de disponibilité des ressources en génétique médicale et en conseil génétique au Québec.

3.1 Éléments à prendre en considération pour l'implantation

Dans le cadre de l'implantation d'une analyse génétique par SNG pour le diagnostic moléculaire des syndromes polymalformatifs congénitaux, une attention particulière devrait être donnée à divers aspects pour assurer des conditions favorables de déploiement.

3.1.1 Temps de réponse

Le temps de réponse proposé par le demandeur est de 90 jours calendaires (3 mois) suivant la réception des prélèvements au laboratoire pour les analyses de routine en contexte postnatal, y compris lors des interruptions de grossesse.

Pour les urgences pédiatriques et les analyses prénatales, les échantillons pourront être traités en 28 jours calendaires (4 semaines).

Selon les membres du comité consultatif, les temps de réponse actuels pour les tests effectués hors Québec sont d'environ 3 semaines pour les cas urgents, y compris le temps d'approbation et d'envoi, mais peuvent varier de manière importante en fonction du type de demande (les panels restreints étant traités plus rapidement). De leur avis, le temps de réponse suggéré de 3 mois pour les cas postnataux non urgents est acceptable. Le temps de réponse de 28 jours en contexte prénatal devra être respecté et idéalement raccourci. Les membres mettent en évidence le fait que le nombre de demandes urgentes augmentera la charge de travail et la pression sur les équipes de laboratoires.

3.1.2 Disponibilité des ressources et impact sur les interventions subséquentes

Les consultations menées dans le cadre du présent rapport ainsi que pour d'autres travaux similaires de l'INESSS ont permis de mettre en évidence le manque de ressources en génétique médicale, en professionnels de laboratoire et en conseil génétique au Québec [INESSS, 2024b]. Les grappes impliquées ne sont pas actuellement en mesure de répondre aux demandes de toute la province.

La pénurie de main-d'œuvre a été soulignée comme étant la principale limite organisationnelle au rapatriement de ces analyses [INESSS, 2023a].

Les membres du comité consultatif suggèrent d'ajuster le rythme de rapatriement des analyses en fonction des capacités des laboratoires pour éviter de surcharger les équipes et d'établir un calendrier de déploiement favorisant une pratique durable en diagnostic moléculaire. Ils croient que les équipes responsables des analyses auront l'avantage de pouvoir gérer plus efficacement la réinterprétation ultérieure des données.

Les membres du comité soulignent aussi l'importance d'impliquer une équipe multidisciplinaire dans la prise en charge des patients et d'évaluer les besoins de suivis. Certains membres souhaiteraient la création de postes de conseillers en génétique pivot⁵ afin de faciliter la coordination des analyses complexes, notamment en assistant les néonatalogistes et autres médecins dans la prescription des analyses et en faisant le pont auprès des généticiens. D'autres mentionnent plutôt que le goulot d'étranglement demeure à l'échelle du laboratoire et qu'il est urgent d'agir à ce niveau.

Des cliniciens émettent une préoccupation sur la possibilité que certains médecins, qui verraient leur demande refusée par les laboratoires serveur pour non-respect des indications et des critères cliniques établis, puissent faire une demande à l'extérieur, suggérant l'intérêt de mécanismes de contrôle.

⁵ Conseiller en génétique pivot : En plus des responsabilités d'un conseiller en génétique, ce rôle inclut des fonctions de coordination, de gestion et de formation. Le conseiller en génétique pivot est responsable de la coordination des soins pour les patients, de la gestion des cas complexes et de la liaison avec d'autres professionnels de la santé pour assurer une prise en charge optimale.

4 DIMENSION SOCIOCULTURELLE

En résumé

- Les analyses génétiques présentent des enjeux éthiques et légaux entre autres liés à la confidentialité, à la protection des renseignements personnels, au consentement éclairé et à la possible discrimination génétique.
- Les guides de pratique mettent l'accent sur l'importance de l'accompagnement multidisciplinaire et du partage de l'information claire et complète aux parents.
- Des mécanismes pour assurer un accès équitable aux tests génétiques doivent être mis en place.
- Le rapatriement s'inscrit dans le cadre de la Politique nationale pour les maladies rares au Québec annoncée en 2022.

4.1 Recommandations des organisations d'intérêt

La liste des documents inclus est décrite à la [section 2.1.2](#). Les principales conclusions et recommandations sont résumées dans le [tableau 2](#). Brièvement, les organisations recommandent en majorité de favoriser l'approche par SNG chez les patients atteints d'un syndrome polymalformatif en deuxième intention et des analyses ciblées par des panels de gènes restreints.

Pour les lignes directrices provenant des associations professionnelles, un tableau résumé des considérations pour les différentes étapes du diagnostic se trouve à l'annexe G du document *Annexes complémentaires*. Par ailleurs, un résumé des positions concernant les découvertes fortuites et secondaires figure à l'annexe H du document *Annexes complémentaires*.

Tableau 2 Recommandations et positions de sociétés savantes concernant le diagnostic des syndromes polymalformatifs par SNG

ORGANISATION (PAYS)	RÉSUMÉ DES RECOMMANDATIONS	RÉFÉRENCES
Autorités de santé et agences réglementaires		
GSO (Canada)	Le financement public du séquençage de l'exome entier (WES) est recommandé en tant que test de deuxième intention pour les personnes ayant des déficiences développementales ou des anomalies congénitales multiples inexplicables.	[GSO, 2024]
PFMG2025 (France)	La préindication pour les syndromes polymalformatifs congénitaux a été la plus fréquemment prescrite selon le rapport des données d'activité du PFMG (août 2024). Il est recommandé d'effectuer des analyses ciblées par petits panels de gènes ou gènes spécifiques, suivies d'un séquençage à très haut débit du génome entier pour les patients sans diagnostic génétique. Le séquençage à très haut débit du génome entier est recommandé en première intention chez les patients lors d'une absence d'hypothèse diagnostique initiale.	[PFMG2025, 2024; PFGM, 2024]
NHS (Royaume-Uni)	Il est proposé d'utiliser des micropuces pour le diagnostic des malformations congénitales et des syndromes dysmorphiques en première intention puis d'analyser le WGS en trio et de l'interpréter avec le panel cible <i>Paediatric disorder</i> . La mise à jour de septembre 2024 du NHS stipule qu'ils travaillent sur l'offre du test par WGS en première intention.	[NHS National genomic test directory, 2024; Reilly <i>et al.</i> , 2023; NHS England and NHS Improvement, 2020]
Collèges, associations et ordres professionnels		
CCMG (Canada)	Le séquençage génomique peut être considéré chez les fœtus avec un phénotype anormal non spécifique suggestif d'une étiologie monogénique. Selon cette publication, les données soutiennent l'utilisation du séquençage génomique pour le diagnostic des anomalies congénitales qui touchent plus d'un système (multisystémique). Il est important d'obtenir un phénotype précis et d'utiliser une approche en trio pour les analyses.	[Lazier <i>et al.</i> , 2022]
ACMG (États-Unis)	L'ACMG recommande le séquençage de l'exome et du génome en première ou deuxième intention pour les patients avec au moins une anomalie congénitale avant l'âge de 1 an ou avec un retard de développement avant l'âge de 18 ans. L'association met aussi de l'avant la nécessité d'une équipe multidisciplinaire avec expertise en médecine génomique pour la sélection des cas et l'interprétation des variants, ainsi que l'importance de l'accompagnement et du conseil génétique avant et après les tests.	[Manickam <i>et al.</i> , 2021; Monaghan <i>et al.</i> , 2020]
ISPD (International)	L'ISPD recommande l'utilisation de l'imagerie prénatale pour obtenir un phénotype précis et privilégie l'analyse en trio pour les approches par SNG. L'utilisation de panels de gènes doit être favorisée pour réduire les difficultés d'interprétation.	[Van den Veyver <i>et al.</i> , 2022]

ORGANISATION (PAYS)	RÉSUMÉ DES RECOMMANDATIONS	RÉFÉRENCES
BSGM (Royaume-Uni)	Le FGSG de la BSGM souligne l'importance de l'accompagnement multidisciplinaire et de l'éducation des parents pour le séquençage de l'exome pour les fœtus avec anomalies congénitales. Cela s'applique particulièrement à l'obtention du consentement éclairé des deux parents pour le séquençage fœtal et d'une discussion sur les découvertes secondaires potentielles avec ces derniers.	[Mone <i>et al.</i> , 2021]
SIGU (Italie)	La SIGU propose que le WES soit réalisé chez les nouveau-nés gravement malades s'il n'est pas possible de formuler une hypothèse diagnostique sur la base du seul phénotype clinique, et en cas de suspicion d'affections dont la pathogenèse moléculaire est très hétérogène. Ces conditions incluent, entre autres, les malformations congénitales graves ne correspondant à aucun syndrome connu. Elle recommande de privilégier la divulgation des résultats liés au phénotype et de considérer la réanalyse des résultats après 12 mois si négatifs. Elle souligne aussi l'importance de l'accompagnement post-test et de l'interprétation des résultats en consultation avec une équipe multidisciplinaire.	[Borghesi <i>et al.</i> , 2017]
Autres documents de synthèse		
s. o. (Italie)	Les auteurs de la revue systématique arrivent à la conclusion que le développement d'un « prénatalome » comprenant une liste de gènes associés au phénotype fœtal (panel virtuel <i>ad hoc</i>) serait nécessaire afin de faciliter l'analyse des résultats et de limiter les incertitudes liées aux variants.	[Guadagnolo <i>et al.</i> , 2021]

Sigles et acronymes : ACMG : American College of Medical Geneticists; BSGM : British Society for Genetic Medicine; CCMG : Canadian College of Medical Geneticists; FGSG : Fetal Genomics Steering Group; GSO : Genome-wide Sequencing Ontario; ISPD : International Society for Prenatal Diagnosis; NHS : National Health Services; PFMG : Plan France Médecine Génomique; SIGU: Italian Society of Human Genetics.

4.2 Contexte social

Le gouvernement du Québec a annoncé le déploiement de la première Politique nationale pour les maladies rares en 2022 [Gouvernement du Québec, 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 dont les malformations.

4.3 Enjeux éthiques et légaux

Selon une veille stratégique de l'INESSS [INESSS, 2024a], l'implantation de la médecine génomique soulève plusieurs enjeux éthiques et légaux, comme le risque de discrimination génétique, la validité du consentement, le respect de la confidentialité et la protection de la vie privée, nécessitant la mise en place de droits et de mécanismes pour protéger les données personnelles et limiter leur utilisation.

Les membres du comité consultatif mentionnent qu'il y a actuellement un enjeu d'iniquité envers les cas monoparentaux, car l'algorithme empêche la poursuite des analyses à l'exome pour les enfants avec seulement un parent. Il y a aussi les risques de découvrir des non-paternités. En contexte prénatal, l'un des principaux enjeux est la découverte de variants de signification incertaine dont la conséquence clinique est inconnue. Il est donc important que les étapes de consentement en contexte prénatal soient développées afin de tenir compte de ce paramètre en choisissant adéquatement les types de résultats qui seront rapportés.

Les membres soulignent qu'il est important de garantir l'accès équitable aux tests génétiques, notamment pour les populations éloignées des centres universitaires.

5 DIMENSION ÉCONOMIQUE

En résumé

- L'efficacité du séquençage pangénomique pour le diagnostic moléculaire des syndromes polymalformatifs est inconnue.
- Le rapatriement au Québec des analyses réalisées à l'extérieur pourrait engendrer des économies de 431 000 \$ (de 388 000 \$ à 474 000 \$), si les analyses étaient réalisées à partir des données du WES, ou des économies de 98 000 \$ (de 87 000 \$ à 108 000 \$), si elles étaient réalisées à partir de celles du WGS.
- Les coûts des outils bio-informatiques (licences, archivage des données) ont le potentiel de réduire ces économies anticipées.

Du point de vue économique, aucune étude portant sur l'efficacité du diagnostic moléculaire des syndromes polymalformatifs par SNG n'a été recensée à la suite d'une revue rapide de la documentation scientifique.

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

Bien que le WGS ne soit pas présentement disponible en clinique au Québec, il a été inclus dans les comparateurs en raison de l'évolution rapide et de la réduction progressive des coûts de cette technologie.

5.1 Coûts des approches de SNG ciblées et pangénomiques pour le diagnostic des syndromes polymalformatifs au Québec

Plusieurs analyses de SNG par panels ciblés ou par panels virtuels réalisés à partir des données de séquençage de l'exome sont envoyées hors Québec. En effet, 276, 373 et 357 analyses ont été répertoriées dans les envois en dehors de la province en 2021-2022, en 2022-2023 et en 2023-2024 respectivement, avec un coût moyen de 1 451 \$ par analyse, soit 1 339 \$ pour la technique et l'interprétation ainsi que 112 \$ pour le transport.

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 syndromes polymalformatifs, cette analyse permet la réalisation de panels virtuels. Sa valeur

pondérée (VP) (technique seulement) est de 404, et celle-ci repose sur le séquençage de 64 échantillons sur une *flowcell*⁶ S2 du NovaSeq 6000. Un code concernant l'interprétation du panel virtuel ciblé de gènes associés aux syndromes polymalformatifs analysé à partir des données de séquençage de l'exome (code 55372) est également inscrit au Répertoire, et la VP est de 611. La valeur pondérée totale est donc de 1 015. Selon les données de CentraLab⁷ pour la période 2023-2024, 46 analyses de panels virtuels ciblés de gènes associés aux syndromes polymalformatifs à partir des données de SNG ont été réalisées au Québec, soit 12 % de toutes les analyses de gènes associés aux syndromes polymalformatifs en 2023-2024.

Actuellement, aucun code correspondant au WGS n'est inscrit au Répertoire. La VP préliminaire approximative soumise par le CQGC est de 737 pour 45 génomes par *flowcell* de 25B avec le NovaSeq X Plus. Selon le CQGC, cette VP repose sur l'obtention d'une profondeur de lecture moyenne de 45X à 50X par échantillon. En ajoutant la valeur pondérée de l'interprétation de 611, la VP totale à partir des données du séquençage du génome serait de 1 348.

5.2 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 syndromes polymalformatifs 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* dans lequel les analyses continueraient d'être envoyées et réalisées hors Québec;
- Nouveau scénario dans lequel les analyses sont rapatriées au Québec et où deux options sont considérées : panels virtuels à partir des données de l'exome (WES) et le séquençage du génome (WGS).

L'analyse est alimentée par les données provenant de diverses sources, notamment les données clinico-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 émises pour les fins de l'analyse sont étayées ci-dessous :

- En tenant compte de la tendance observée dans les envois hors Québec et des analyses réalisées au Québec (augmentation moyenne annuelle de 8 %), il est anticipé que 403, 435 et 470 analyses par SNG pour le diagnostic des syndromes polymalformatifs seraient réalisées au cours des trois prochaines années. Il est

⁶ 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].

⁷ CentraLab est une base de données du MSSS qui contient les données de production des laboratoires au Québec.

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 en moyenne 1 451 \$ par analyse;
- La valeur pondérée de l'analyse du panel virtuel de gènes associés aux syndromes polymalformatifs réalisée à partir du WES est de 1 015. Celle réalisée à partir du WGS serait de 1 348;
- 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, les coûts associés aux outils et aux licences de bio-informatique ainsi qu'à la gestion et à l'archivage des données de séquençage n'ont pas été pris en considération 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'elles 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 variants de nombres de copies et les variants structuraux et à analyser les régions répétées nécessite également l'utilisation d'outils bio-informatiques supplémentaires dont les coûts devront être évalués.

Tableau 3 Impact budgétaire du rapatriement des analyses pour le diagnostic moléculaire des syndromes polymalformatifs réalisé à partir du WES

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario « Statu quo : envoi des analyses hors Québec »				
Nombre d'analyses	403	435	470	1 308
Coûts totaux	584 753 \$	631 185 \$	681 970 \$	1 897 908 \$
Scénario « Rapatriement des analyses et panels virtuels avec le WES »				
Nombre d'analyses réalisées au Québec	202	327	470	999
Impact brut – Coûts des analyses faites au Québec	205 409 \$	332 579 \$	479 118 \$	1 017 106 \$
Impact net*	-86 967 \$	-140 810 \$	-202 852 \$	-430 629 \$
Analyses de sensibilité†	Sur 3 ans, économies les plus faibles			-387 854 \$
	Sur 3 ans, économies les plus élevées			-474 044 \$

Sigle : WES : séquençage d'exome.

* L'impact net correspond au différentiel du scénario « Rapatriement des analyses et panels virtuels avec 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 (± 10 %).

Selon les hypothèses retenues, comparativement au *statu quo* (envois hors Québec), l'utilisation des panels virtuels avec le WES dans le contexte des syndromes polymalformatifs pourrait engendrer des économies de 431 000 \$ au cours des trois premières années suivant le rapatriement de ces analyses. Les analyses de sensibilité montrent que ces économies pourraient varier de 388 000 \$ à 474 000 \$.

Tableau 4 Impact budgétaire du rapatriement des analyses pour le diagnostic moléculaire des syndromes polymalformatifs réalisé à partir du WGS

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario « Statu quo : envoi des analyses hors Québec »				
Nombre d'analyses	403	435	470	1308
Coûts totaux	584 753 \$	631 185 \$	681 970 \$	1 897 908 \$
Scénario « Rapatriement des analyses et panels virtuels avec le WGS »				
Nombre d'analyses réalisées au Québec	202	327	470	999
Impact brut – Coûts des analyses faites au Québec	272 509 \$	441 221 \$	635 628 \$	1 349 357 \$
Coûts totaux	564 885 \$	599 017 \$	635 628 \$	1 799 530 \$
Impact net*	-19 868 \$	-32 168 \$	-46 342 \$	-98 378 \$
Analyses de sensibilité†	Sur 3 ans, économies les plus faibles			-88 606 \$
	Sur 3 ans, économies les plus élevées			-108 296 \$

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

* L'impact net correspond au différentiel du scénario « Rapatriement des analyses et panels virtuels avec 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), l'utilisation des panels virtuels avec le WGS dans le contexte des syndromes polymalformatifs pourrait engendrer des économies de 98 000 \$ au cours des trois premières années suivant le rapatriement de ces analyses. Les analyses de sensibilité montrent que ces économies pourraient varier de 87 000 \$ à 108 000 \$. Une incertitude importante est associée aux coûts d'utilisation du WGS par rapport au WES en raison des besoins d'archivage des données et des outils bio-informatiques supplémentaires requis.

5.3 Enjeux économiques

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

En raison de l'incertitude sur l'estimation des coûts des outils bio-informatiques (licences, archivage des données), l'impact budgétaire du rapatriement des analyses des panels de gènes associés aux syndromes polymalformatifs réalisées par SNG au Québec demeure incertain. Toutefois, l'analyse montre que ce rapatriement pourrait engendrer des économies et que l'analyse par panels virtuels à partir des données de WES serait l'option qui en engendrerait le plus.

Le volume anticipé d'analyses pour le diagnostic moléculaire des syndromes polymalformatifs congénitaux est jugé plausible par les membres du comité consultatif. Ils anticipent toutefois une augmentation des coûts globaux avec le nombre croissant de tests réalisés au Québec et l'embauche de ressources additionnelles, notamment en conseil génétique et en professionnels de laboratoire.

CONCLUSION

Cet état des connaissances repose sur une revue rapide de la littérature scientifique et grise, ainsi que sur des données contextuelles et des savoirs expérientiels. Il vise à soutenir le MSSS dans le processus de rapatriement des analyses génétiques permettant d'effectuer le diagnostic des syndromes polymalformatifs congénitaux. Dans le cadre de cet exercice, des préoccupations majeures liées aux ressources disponibles et à l'organisation des services au Québec ont été mises en évidence. Ces préoccupations devraient être explorées pour garantir un déploiement optimal du panel virtuel qui sera analysé à partir du séquençage de l'exome entier pour établir le diagnostic moléculaire des syndromes polymalformatifs congénitaux au Québec.

RÉFÉRENCES

- (PFMG2025) FMG. Données d'activité du PFMG2025 au 31 août 2024. 2024. Disponible à : https://pfmg2025.aviesan.fr/wp-content/uploads/2024/09/PFMG2025_Donnees-dactivite-au-31-Aout-2024.pdf (consulté le 2024-11-07).
- Azuelos C, Marquis MA, Laberge AM. A systematic review of the assessment of the clinical utility of genomic sequencing: Implications of the lack of standard definitions and measures of clinical utility. *European journal of medical genetics* 2024;68:104925.
- Blayney GV, Laffan E, Jacob PA, Baptiste CD, Gabriel H, Sparks TN, et al. Monogenic conditions and central nervous system anomalies: A prospective study, systematic review and meta-analysis. *Prenatal diagnosis* 2024;44(4):422-31.
- Borghesi A, Mencarelli MA, Memo L, Ferrero GB, Bartuli A, Genuardi M, et al. Intersociety policy statement on the use of whole-exome sequencing in the critically ill newborn infant. *Italian journal of pediatrics* 2017;43(1):100.
- Boycott K, Hartley T, Adam S, Bernier F, Chong K, Fernandez BA, et al. The clinical application of genome-wide sequencing for monogenic diseases in Canada: Position Statement of the Canadian College of Medical Geneticists. *J Med Genet* 2015;52(7):431-7.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.; Genome-Wide Sequencing for Unexplained Developmental Delays and Multiple Congenital Anomalies: A Rapid Qualitative Review 2019.
- CHU de Bordeaux (CHUBDX). Centre de référence des Anomalies du développement et syndromes malformatifs. Bordeaux, France : CHUBDX; 2015. Disponible à : <https://www.chu-bordeaux.fr/Patient-proches/Maladies-rares/Centre-de-r%C3%A9f%C3%A9rence-des-Anomalies-du-d%C3%A9veloppement-et-syndromes-malformatifs/> (consulté le 25-10-2024).
- Clark MM, Stark Z, Farnaes L, Tan TY, White SM, Dimmock D, Kingsmore SF. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected genetic diseases. *NPJ genomic medicine* 2018;3:16.
- Comité d'éthique de santé publique (CESP). Avis sur le Plan de surveillance des anomalies congénitales au Québec. Québec, Qc : INSPQ; 2020. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/publications/2608> (consulté le 2024-10-24).
- Douglas Wilson R, Van Mieghem T, Langlois S, Church P. Guideline No. 410: Prevention, Screening, Diagnosis, and Pregnancy Management for Fetal Neural Tube Defects. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2021;43(1):124-39.e8.
- Fortin O, Mulkey SB, Fraser JL. Advancing fetal diagnosis and prognostication using comprehensive prenatal phenotyping and genetic testing. *Pediatric research* 2024.

- Genome-wide Sequencing Ontario (GSO). What is GSO? Toronto, ON : GSO; 2024.
Disponible à : <https://gsontario.ca/what-is-gso/#:~:text=GSO%20provides%20Ministry%20of%20Health,of%20having%20a%20genetic%20condition>. (consulté le 2024-11-11).
- GenomeQuébec. Rapid whole genome sequencing in acute care neonates and infants. Montréal, Qc : GenomeQuébec; 2023. Disponible à : <https://genomequebec.com/en/funded-projects/rapid-whole-genome-sequencing-in-acute-care-neonates-and-infants/>.
- Gouvernement du Québec. Déploiement de la première politique nationale sur les maladies rares. Québec, Qc : Gouvernement du Québec; 2022. Disponible à : <https://www.quebec.ca/nouvelles/actualites/details/deploiement-de-la-premiere-politique-nationale-sur-les-maladies-rares-41022>.
- Guadagnolo D, Mastromoro G, Di Palma F, Pizzuti A, Marchionni E. Prenatal Exome Sequencing: Background, Current Practice and Future Perspectives-A Systematic Review. *Diagnostics* (Basel, Switzerland) 2021;11(2).
- Hartley T, Gillespie MK, Graham ID, Hayeems RZ, Li S, Sampson M, et al. Exome and genome sequencing for rare genetic disease diagnosis: A scoping review and critical appraisal of clinical guidance documents produced by genetics professional organizations. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2023;25(11):100948.
- Health Quality Ontario (HQO). Genome-Wide Sequencing for Unexplained Developmental Disabilities or Multiple Congenital Anomalies: A Health Technology Assessment. *Ontario health technology assessment series* 2020;20(11):1-178.
- Herington E et McCormack S. CADTH Rapid Response Reports. Ottawa, ON : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
- Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, Judge DP, Kantor PF, McBride KL, et al. Genetic Evaluation of Cardiomyopathy-A Heart Failure Society of America Practice Guideline. *Journal of cardiac failure* 2018;24(5):281-302.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). La médecine génomique dans les systèmes de santé : enjeux et opportunités. *Bulletin de veille stratégique*. Québec, Qc : INESSS; 2024a.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Panel des erreurs innées de l'immunité par séquençage de nouvelle génération. 2024b. État des connaissances rédigé par Louis-Philippe Bergeron-Sandoval, Sofiane Yacine Mersaoui et Léon Nshimyumukiza. Québec, Qc : INESSS; 2024. 31 p. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/INESSS_Panel_EII_EC_VF.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Panels de la déficience intellectuelle et du retard global du développement par séquençage de nouvelle génération. État des connaissances rédigé par Julie Nieminen et Simon Bélanger. Québec, Qc : INESSS; 2023a. 28 p. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des->

publications/publication/panels-de-la-deficience-intellectuelle-et-du-retard-global-du-developpement-par-sequencage-de-nouvelle-generation.html.

- 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 de connaissances rédigé par Chantale Provost et Catherine Gravel. Québec, Québec : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux; 2023b. 31 p.
- Kilby MD. The role of next-generation sequencing in the investigation of ultrasound-identified fetal structural anomalies. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2021;128(2):420-9.
- Kilby MD, Morgan S, Mone F, Williams D. Prenatal next-generation sequencing in the fetus with congenital malformations: how can we improve clinical utility? *American journal of obstetrics & gynecology MFM* 2023;5(5):100923.
- Klapwijk JE, Srebniak MI, Go ATJI, Govaerts LCP, Lewis C, Hammond J, et al. How to deal with uncertainty in prenatal genomics: A systematic review of guidelines and policies. *Clinical genetics* 2021;100(6):647-58.
- Lazier J, Hartley T, Brock JA, Caluseriu O, Chitayat D, Laberge AM, et al. Clinical application of fetal genome-wide sequencing during pregnancy: position statement of the Canadian College of Medical Geneticists. *Journal of medical genetics* 2022;59(10):931-7.
- Malinowski J, Miller DT, Demmer L, Gannon J, Pereira EM, Schroeder MC, et al. Systematic evidence-based review: outcomes from exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2020;22(6):986-1004.
- Manickam K, McClain MR, Demmer LA, Biswas S, Kearney HM, Malinowski J, et al. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2021;23(11):2029-37.
- Mellis R, Oprych K, Scotchman E, Hill M, Chitty LS. Diagnostic yield of exome sequencing for prenatal diagnosis of fetal structural anomalies: A systematic review and meta-analysis. *Prenatal diagnosis* 2022;42(6):662-85.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Programme québécois de dépistage prénatal. Québec, Qc : MSSS; 2024. Disponible à : <https://msss.gouv.qc.ca/professionnels/perinatalite/programme-quebecois-de-depistage-prenatal/a-propos/> (consulté le 18-12-2024).
- Monaghan KG, Leach NT, Pekarek D, Prasad P, Rose NC. The use of fetal exome sequencing in prenatal diagnosis: a points to consider document of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2020;22(4):675-80.

- Mone F, McMullan DJ, Williams D, Chitty LS, Maher ER, Kilby MD. Evidence to Support the Clinical Utility of Prenatal Exome Sequencing in Evaluation of the Fetus with Congenital Anomalies: Scientific Impact Paper No. 64 February 2021. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology 2021;128(9):e39-e50.
- NHS England and NHS Improvement. Guidance document: Rapid Exome Sequencing Service for fetal anomalies testing. England, UK : NHS England; 2020. Disponible à : <https://norththamesgenomics.nhs.uk/wp-content/uploads/2023/08/Rapid-Exome-Sequencing-Guidance.pdf> (consulté le 2024-11-19).
- NHS England East Genomics. Updates - Rare and Inherited Disease Test Directory. England, UK : NHS England East Genomics; 2024. Disponible à : <https://www.eastgenomics.nhs.uk/for-healthcare-professionals/genomic-tests/national-genomic-test-directory/updates-rare-and-inherited-disease-genomic-test-directory/>.
- NHS National genomic test directory. Testing criteria for rare and inherited disease. England, UK : NHS; 2024. Disponible à : <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2024/07/national-genomic-test-directory-rare-and-inherited-disease-eligibility-criteria-v7.pdf> (consulté le 2024-11-07).
- Pauta M, Martinez-Portilla RJ, Borrell A. Diagnostic yield of exome sequencing in fetuses with multisystem malformations: systematic review and meta-analysis. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2022;59(6):715-22.
- Pauta M, Martinez-Portilla RJ, Meler E, Otano J, Borrell A. Diagnostic yield of exome sequencing in isolated fetal growth restriction: Systematic review and meta-analysis. Prenatal diagnosis 2023;43(5):596-604.
- Piro RM. Chapter 7 - Sequencing technologies for epigenetics: From basics to applications. Dans : Kabelitz D et Bhat J, réd. Epigenetics of the Immune System. Academic Press; 2020 161-83 :. Disponible à : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128179642000071>.
- Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG). Anomalies du développement, syndromes malformatifs et syndromes dysmorphiques sans déficience intellectuelle. Paris, France : PFMG; 2024. Disponible à : <https://pfm2025.aviesan.fr/professionnels/preindications-et-mise-en-place/anomalies-du-developpement-syndromes-malformatifs-et-dysmorphiques-sans-deficience-intellectuelle/>.
- Public Health Agency of Canada (PHAC). Congenital Anomalies in Canada: 2022. Ottawa, ON : Public Health Infobase; 2022. Disponible à : <https://health-infobase.canada.ca/congenital-anomalies/data-tool/> (consulté le 2024-11-28).
- Reilly K, McKenna C, McCullough S, McKee S, Mone F. Prenatal genomic testing for ultrasound-detected fetal structural anomalies. Obstetrician and Gynaecologist 2023;25(2):121-30.

- Reilly K, Sonner S, McCay N, Rolnik DL, Casey F, Seale AN, et al. The incremental yield of prenatal exome sequencing over chromosome microarray for congenital heart abnormalities: A systematic review and meta-analysis. *Prenatal diagnosis* 2024;44(6-7):821-31.
- Schubert C, Milverton J, Goodall S, Merlin T. A systematic review to assess the utility of genomic autopsy using exome or genome sequencing in cases of congenital anomalies and perinatal death. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2024;26(7):101159.
- Shreeve N, Sproule C, Choy KW, Dong Z, Gajewska-Knapik K, Kilby MD, Mone F. Incremental yield of whole-genome sequencing over chromosomal microarray analysis and exome sequencing for congenital anomalies in prenatal period and infancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2024;63(1):15-23.
- Slavotinek A, Rego S, Sahin-Hodoglugil N, Kvale M, Lianoglou B, Yip T, et al. Diagnostic yield of pediatric and prenatal exome sequencing in a diverse population. *npj Genomic Medicine* 2023;8(1).
- Statistique Canada. Les principales causes de décès, infants. Ottawa, ON : Statistique Canada ; 2024. Disponible à : <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1310039501> (consulté le 25-10-2024).
- U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Data and Statistics on Birth Defects. Atlanta, GA : CDC; 2024. Disponible à : <https://www.cdc.gov/birth-defects/data-research/facts-stats/index.html> (consulté le 25-10-2024).
- Van den Veyver IB, Chandler N, Wilkins-Haug LE, Wapner RJ, Chitty LS. International Society for Prenatal Diagnosis Updated Position Statement on the use of genome-wide sequencing for prenatal diagnosis. *Prenatal diagnosis* 2022;42(6):796-803.
- Young C et Argaez C. Rapid Genome-wide Testing: A Review of Clinical Utility, Cost-Effectiveness, and Guidelines. 2019.

**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

