


ÉTAT DES CONNAISSANCES

Panels virtuels de gènes associés à l'épilepsie avec ou sans troubles neurodéveloppementaux analysés à partir du séquençage de nouvelle génération de l'exome

Rapatriement d'une analyse réalisée hors Québec

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

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



Panels virtuels de gènes associés à
l'épilepsie avec ou sans troubles
neurodéveloppementaux analysés à partir
du séquençage de nouvelle génération de
l'exome

Rapatriement d'une analyse réalisée hors Québec

Rédaction

Emmanuelle Tchekanda
Léon Nshimyumukiza
Kossay Zaoui

Coordination scientifique

Catherine Gravel

Direction

Mélanie Caron
Mélanie Martin



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

Membres de l'équipe de projet

Auteure et auteurs principaux

Emmanuelle Tchekanda, Ph. D.

Léon Nshimyumukiza, MSc., Ph. D.

Kossay Zaoui, Ph. D.

Coordonnatrice scientifique

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

Directrice adjointe

Mélanie Martin, Ph. D.

Directrice

Mélanie Caron, Pharm. D, ICD.D

Repérage de l'information scientifique

Karine Bélanger, M.S.I.

Soutien documentaire

Bin Chen, techn. docum.

Soutien administratif

Michaela Gazemar

Équipe de l'édition

Jean Talbot

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique

Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2025

ISBN 978-2-555-02713-8 (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 (2025). Panels virtuels de gènes associés à l'épilepsie avec ou sans troubles neurodéveloppementaux analysés à partir du séquençage de nouvelle génération de l'exome – Rapatriement d'une analyse réalisée hors Québec. Québec, Qc : INESSS. 31 p.

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

Consultations *ad hoc*

Pour ce rapport, les cliniciens consultés sont :

D^r Andrea Accogli, médecin généticien, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

D^r Richard Desbiens, neurologue épileptologue au Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec – Université Laval, Hôpital de l'Enfant-Jésus

M^{me} Nellie Fotopoulos, conseillère génétique, professeure adjointe au Département de génétique humaine du CUSM

D^{re} Myriam Srour, neurologue pédiatrique, Faculté de médecine, CUSM.

Déclaration d'intérêts

La D^{re} Myriam Srour est membre du groupe de travail du Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM) pour le panel virtuel des gènes associés à l'épilepsie.

M^{me} Nellie Fotopoulos est directrice en génétique moléculaire à la clinique de fertilité Fertily inc.

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 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 de la maladie ciblée	3
1.2 Épidémiologie de l'épilepsie	4
1.3 Diagnostic et traitement de l'épilepsie	4
1.4 Brève description de la situation actuelle au Québec.....	4
1.4.1 Disponibilité des analyses génétiques pour établir le diagnostic moléculaire de l'épilepsie	4
1.4.2 Besoins de santé	5
1.5 Critères d'accès des panels virtuels d'épilepsie au Québec.....	5
1.5.1 Algorithme clinique	5
2 DIMENSION CLINIQUE.....	8
2.1 Validité clinique.....	9
2.1.1 Méthode analytique proposée par le groupe de travail du RQDM.....	9
2.1.2 Mise à jour périodique des panels virtuels	9
2.1.3 Rendement diagnostique.....	10
2.2 Utilité clinique	14
2.2.1 Effets du diagnostic moléculaire sur le choix des stratégies thérapeutiques et le pronostic	15
2.2.2 Effets du diagnostic moléculaire sur d'autres paramètres d'utilité clinique	15
3 DIMENSION ORGANISATIONNELLE	16
3.1 Éléments à considérer pour l'implantation	16
3.1.1 Disponibilité des ressources et impacts sur les interventions subséquentes.....	16
3.1.2 Temps de réponse	16
4 DIMENSION SOCIOCULTURELLE	18
4.1 Position des organisations d'intérêt.....	18
4.2 Contexte social.....	20
4.3 Enjeux éthiques et légaux	21
5 DIMENSION ÉCONOMIQUE	22
5.1 Revue de la littérature portant sur l'efficacité du WES pour établir le diagnostic moléculaire de l'épilepsie.....	22
5.2 Coûts des analyses par SNG pour établir le diagnostic de l'épilepsie au Québec	23
5.3 Impact budgétaire.....	24
CONCLUSION	27
RÉFÉRENCES.....	28

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Description sommaire des analyses	2
Tableau 2	Rendement diagnostique global des analyses génétiques par SNG chez les personnes atteintes d'épilepsie.....	11
Tableau 3	Rendement diagnostique des analyses génétiques par SNG selon le phénotype dans des cohortes de personnes atteintes d'épilepsie.....	13
Tableau 4	Rendements diagnostiques des analyses génétiques selon l'âge à l'apparition des crises dans des cohortes de personnes atteintes d'épilepsie	14
Tableau 5	Recommandations et positions d'agences gouvernementales, d'associations professionnelles et de sociétés savantes concernant l'utilisation du SNG chez les personnes atteintes d'épilepsie	19
Tableau 6	Impact budgétaire du rapatriement des analyses pour établir le diagnostic moléculaire de l'épilepsie, avec ou sans troubles neurodéveloppementaux, réalisé à partir du WES	25
Tableau 7	Impact budgétaire du rapatriement des analyses pour établir le diagnostic moléculaire de l'épilepsie, réalisé à partir du WGS	26

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Algorithme clinique pour établir le diagnostic moléculaire de l'épilepsie avec ou sans troubles neurodéveloppementaux, proposé par un groupe de travail du RQDM.....	7
----------	--	---

RÉSUMÉ

Mise en contexte et mandat

Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), en collaboration avec le Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM), a entrepris un vaste projet de rehaussement technologique, de développement et de rapatriement des 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 portant sur les dimensions cliniques, organisationnelles et économiques, ainsi que sur les modalités optimales d'implantation de ces analyses par SNG, et ce, dans la perspective du système de santé québécois.

Le présent état des connaissances traite des panels virtuels de gènes pour établir le diagnostic moléculaire de l'épilepsie avec ou sans troubles neurodéveloppementaux.

Selon le contexte clinique, un groupe de travail du RQDM propose l'usage de deux panels virtuels de gènes. Le premier est spécifique à l'épilepsie isolée et comprend environ 600 gènes. Le second s'adresse aux situations d'épilepsie associée à des troubles neurodéveloppementaux et comprend environ 1 700 gènes, y compris ceux du premier panel. Ces deux panels seront analysés à partir du séquençage de l'exome entier (WES, de l'anglais *whole exome sequencing*).

Dimension populationnelle

L'épilepsie regroupe une famille de troubles neurologiques du cerveau aux présentations cliniques hétérogènes. Au Québec, environ 1 % de la population serait atteinte d'épilepsie. Près de 50 % des enfants qui ont cette maladie présentent un retard global de développement deux ans après les premiers symptômes. Il est estimé que 70 à 80 % des cas d'épilepsie seraient attribuables à une cause génétique.

Dimension clinique

Les deux panels virtuels de gènes associés à l'épilepsie seule ou aux troubles neurodéveloppementaux seront analysés à partir du WES. Le choix du panel sera guidé principalement par la présentation clinique, soit la présence ou non de troubles neurodéveloppementaux chez la personne atteinte d'épilepsie. Le panel des troubles neurodéveloppementaux sera privilégié dans le contexte pédiatrique considérant les impacts potentiels de l'épilepsie sur le développement moteur et cognitif des enfants.

Des mises à jour régulières des panels de gènes seront effectuées pour intégrer les nouvelles connaissances. En cas de résultat négatif, l'analyse de l'exome en trio parents-proband sera réalisée pour rechercher certains types de variants pathogéniques. Le cas échéant, une revue de la littérature sera réalisée pour vérifier et valider les preuves d'association entre les variants et le phénotype (association génotype/phénotype).

Le rendement diagnostique global du SNG, toutes conditions épileptiques confondues, varierait de 18 à 24 % pour les panels multigéniques (PMG), de 24 à 34 % pour le WES et de 39 à 55 % pour le WGS (de l'anglais *whole exome sequencing*). Il est à noter qu'au moment de la rédaction de ce rapport le WGS n'était pas disponible dans la pratique clinique de la génétique médicale au Québec.

Selon les publications recensées, le rendement diagnostique des approches par SNG est globalement plus élevé en contexte d'épilepsie complexe ou syndromique. Il serait significativement plus élevé dans les cohortes incluant des cas d'encéphalopathie épileptique développementale, de syndromes de spasmes épileptiques infantiles, de troubles neurodéveloppementaux, de pharmacorésistance et d'anomalie structurale du cerveau.

Le diagnostic moléculaire de l'épilepsie permettrait de préciser l'étiologie, de clarifier le pronostic, d'orienter les décisions thérapeutiques et d'optimiser le parcours de soins des personnes qui en sont atteintes.

Dimension organisationnelle

Le temps de réponse estimé pour l'analyse des panels virtuels est de 90 jours calendaires suivant la réception des prélèvements au laboratoire pour les cas non urgents. Il est de 28 jours pour les cas urgents, ce qui est similaire au temps de réponse pour des analyses effectuées hors de la province. Le temps de réponse pour des analyses réalisées à partir du WGS n'a pas été considéré, puisque cette approche n'est pas transposable au contexte québécois actuellement.

Au Québec, il existe un enjeu de disponibilité des ressources professionnelles en génétique médicale et dans les laboratoires de biologie moléculaire.

En outre, certains guides de pratique et les cliniciens consultés soulignent l'importance d'un suivi médical multidisciplinaire par des généticiens et des neurologues épileptologues pour le recours aux tests génétiques en contexte clinique.

Dimension socioculturelle

Certaines sociétés savantes recommandent d'effectuer les analyses génétiques dans les populations qui présentent un risque élevé de troubles génétiques, tels que les cas d'épilepsie précoce, d'encéphalopathie épileptique développementale, de déficience neurodéveloppementale ou d'antécédents familiaux d'épilepsie.

L'implantation de la médecine génomique soulève des enjeux éthiques et légaux, y compris le risque de discrimination génétique, la validité du consentement, le respect de la confidentialité ainsi que la protection des données et des renseignements personnels.

Dimension économique

Les résultats issus de la revue de la littérature économique suggèrent que le séquençage pangénomique pour établir le diagnostic moléculaire de l'épilepsie avec ou sans troubles neurodéveloppementaux serait efficient. Cependant, la généralisation et la transférabilité de ces résultats dans le contexte québécois demeurent incertaines.

Selon l'analyse d'impact budgétaire, le rapatriement au Québec des analyses génétiques effectuées hors Québec pourrait engendrer des économies de 321 200 \$ (de 289 000 \$ à 354 000 \$) si les analyses étaient réalisées à partir des données du WES ou des économies de 68 000 \$ (de 61 000 \$ à 75 000 \$) si elles étaient réalisées à partir du WGS. Il est à noter que les coûts de conservation des échantillons résiduels et des outils bio-informatiques (licences, archivage des données) n'ont pas été considérés et qu'ils réduiront les économies anticipées.

Conclusion

Cet état des connaissances vise à éclairer le MSSS dans sa démarche de rapatriement des analyses génétiques par SNG pour établir le diagnostic moléculaire de l'épilepsie avec ou sans troubles neurodéveloppementaux. Il met en lumière les principaux enjeux cliniques, organisationnels et économiques associés à l'implantation de ces analyses au Québec.

L'algorithme clinique proposé par un groupe de travail du RQDM est cohérent avec les recommandations de certaines sociétés savantes d'effectuer les analyses génétiques pour les personnes qui présentent un risque élevé d'épilepsie d'étiologie génétique. Ces personnes sont atteintes d'encéphalopathie épileptique et développementale, de syndromes de spasmes épileptiques infantiles, de comorbidités neurodéveloppementales, de pharmacorésistance et d'anomalies structurelles du cerveau, entre autres. Cela est également appuyé par les données rapportées dans la littérature sur le rendement diagnostique de ces analyses en contexte d'épilepsie.

Bien que les résultats de la revue de la littérature économique suggèrent que le recours au séquençage pangénomique pour établir le diagnostic moléculaire de l'épilepsie serait efficient, leur transférabilité au contexte québécois demeure incertaine. De plus, des incertitudes subsistent quant aux économies potentielles associées au rapatriement de ces analyses.

Enfin, des préoccupations ont été soulevées, notamment en ce qui concerne l'organisation des services cliniques de SNG au Québec, les ressources disponibles en génétique médicale et la capacité actuelle des laboratoires de biologie moléculaire à soutenir ce rapatriement. Ces éléments devront être pris en considération pour assurer le déploiement optimal des panels virtuels de gènes associés à l'épilepsie avec ou sans troubles neurodéveloppementaux.

SUMMARY

Virtual gene panels associated with epilepsy with or without neurodevelopmental disorders analyzed using next-generation exome sequencing

Repatriation of an analysis performed outside of the province of Québec

Context and Mandate

The Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), in collaboration with the Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM), has initiated a comprehensive project to upgrade sequencing technology, and to develop and repatriate next-generation sequencing (NGS) tests performed outside of the province.

At the MSSS's request, the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) is reviewing issues regarding the clinical, organizational and economic dimensions, and how best to implement these NGS tests from the perspective of Québec's healthcare system.

This report specifically addresses virtual gene panels used to establish the molecular diagnosis of epilepsy with or without neurodevelopmental disorders.

An RQDM working group proposes the use of two virtual gene panels, depending on the clinical context. One is specific to isolated epilepsy and contains about 600 genes. The other is intended for situations where epilepsy is accompanied by neurodevelopmental disorders and contains approximately 1700 genes, encompassing those in the first panel.

Populational Dimension

Epilepsy is a family of neurological brain disorders with heterogenous clinical presentations. In Québec, approximately 1% of the population is believed to have epilepsy. Nearly 50% of children with epilepsy show a global developmental delay two years after the onset of the disease. It is estimated that 70 to 80% of epilepsy cases are attributable to a genetic cause.

Clinical Dimension

Both virtual gene panels associated with epilepsy alone or with neurodevelopmental disorders will be analyzed by whole exome sequencing (WES). The choice of the panel will be primarily guided by the clinical presentation, namely the presence or absence of neurodevelopmental disorders in the individual with epilepsy. The neurodevelopmental disorder panel will be favoured in pediatric context, given the potential impacts of epilepsy on children's motor and cognitive development.

Regular updates to the gene panels will be carried out to incorporate new knowledge. In the event of a negative result, trio exome analysis (parents-proband) will be performed to search for certain types of pathogenic variants. If applicable, a literature review will be

conducted to verify and validate the evidence of association between the variants and the proband phenotype (genotype/phenotype association).

The overall diagnostic yield of NGS, across all epileptic conditions, reportedly ranges from 18 to 24% for multigene panels (MGPs), 24 to 34% for WES, and 39 to 55% for whole genome sequencing (WGS). It should be noted that, at the time of writing this report, WGS was not available in clinical genetic practice in Québec.

According to the publications identified, the diagnostic yield of NGS-based approaches is generally higher in complex or syndromic epilepsy. It appears to be significantly higher in cohorts with developmental epileptic encephalopathy, infantile epileptic spasm syndromes, neurodevelopmental disorders, pharmacoresistance and structural brain abnormalities.

The molecular diagnosis of epilepsy helps clarify the etiology, refine prognosis, guide therapeutic decisions, and optimize the care pathway for affected individuals.

Organizational Dimension

The estimated turnaround time for virtual panel analysis is 90 calendar days following receipt of samples at the laboratory for non-urgent cases. For urgent cases, it is 28 days, which is similar to the turnaround time for analyses performed outside the province. The turnaround time for analyses based on WGS was not considered since this approach is currently not applicable in the Quebec context.

In Quebec, there is an issue regarding the availability of professional resources in medical genetics and molecular biology laboratories.

Furthermore, some practice guidelines and consulted clinicians emphasize the importance of multidisciplinary medical follow-up by geneticists and epileptologist neurologists when using genetic testing in a clinical setting.

Sociocultural Dimension

Some professional societies recommend performing genetic analyses in populations at high risk of genetic disorders, such as cases of early-onset epilepsy, developmental epileptic encephalopathy, neurodevelopmental impairment, or a family history of epilepsy.

The implementation of genomic medicine raises ethical and legal issues, including the risk of genetic discrimination, the validity of consent, respect for confidentiality, and the protection of personal data and information.

Economic Dimension

The economic literature review suggests that genome-wide sequencing for the molecular diagnosis of epilepsy, with or without neurodevelopmental disorders, is cost-effective. However, the generalization and transferability of these results to the Québec remain uncertain.

According to the budget impact analysis, repatriation genetic tests performed outside the province could generate savings of \$321,200 (\$289,000 to \$354,000) if the tests were based on WES data, or savings of \$68,000 (\$61,000 to \$75,000) if they were based on WGS. It should be noted that the costs of storing residual samples and of bioinformatics tools (licenses, data archiving) were not considered and will reduce the anticipated savings.

Conclusion

This state of knowledge report aims to inform the MSSS in its efforts to repatriate NGS-based genetic analyses for the molecular diagnosis of epilepsy, with or without neurodevelopmental disorders. It highlights the main clinical, organizational, and economic issues associated with implementing these analyses in Quebec.

The clinical algorithm proposed by an RQDM working group is consistent with recommendations from certain learned societies to perform genetic testing in individuals at high risk of epilepsy of genetic etiology. Such individuals have epileptic and developmental encephalopathy, infantile epileptic spasm syndromes, neurodevelopmental comorbidities, pharmacoresistance, and structural brain abnormalities, among others. This is also supported by data in the literature on the diagnostic yield of these tests in the context of epilepsy.

Although the results of the economic literature review suggest that genome-wide sequencing for the molecular diagnosis of epilepsy is cost-effective, their transferability to the Québec context remains uncertain. Furthermore, uncertainties persist regarding the potential savings associated with repatriating these tests.

Finally, concerns have been raised regarding the organization of NGS clinical services in Québec, the availability of medical genetics resources, and the current capacity of molecular biology laboratories to support this repatriation. These elements must be considered to ensure the optimal deployment of virtual gene panels for the molecular diagnosis of epilepsy, with or without neurodevelopmental disorders.

SIGLES ET ACRONYMES

AAN	American Academy of Neurology
ADN	Acide désoxyribonucléique
AES	American Epilepsy Society
AQE	Association Québécoise d'Épilepsie
ASC	Anomalie structurelle du cerveau
CGH	Hybridation génomique comparative (de l'anglais <i>comparative genomic hybridization</i>)
CHU	Centre hospitalier universitaire
CHUSJ	Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine
CMA	Analyse chromosomique sur micropuce (de l'anglais <i>chromosomal microarray analysis</i>)
CPS	Canadian Paediatric Society
CQGC	Centre québécois de génomique clinique
DI	Déficience intellectuelle
EED	Encéphalopathie épileptique et développementale
EITF	Epilepsy Implementation Task Force
EF	Épilepsie focale
EFNA	Épilepsie focale non acquise
EIG	Épilepsie idiopathique généralisée
EG	Épilepsie généralisée
EGG	Épilepsie génétique généralisée
ETS	Évaluation des Technologies de la Santé
GMS	Genomic Medicine Service (NHS, Angleterre)
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
ILAE	International League Against Epilepsy
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NAEC	National Association of Epilepsy Centers (États-Unis)
NHS	National Health Service (Angleterre)
NSGC	National Society of Genetic Counselors (États-Unis)
OGAC	Ontario Genetic Advisory Committee
OEG	<i>Ontario Epilepsy Guidelines</i>
PMG	Panel multigénique ciblé
RGD	Retard global de développement
RQDM	Réseau québécois de diagnostic moléculaire

SNC	Système nerveux central
SNG	Séquençage de nouvelle génération
SSEI	Syndrome des spasmes épileptiques infantiles
STB	Sclérose Tubéreuse de Bourneville
TND	Troubles neurodéveloppementaux
TSA	Trouble du spectre de l'autisme
TSC	Sclérose tubéreuse de Bourneville (de l'anglais <i>tuberous sclerosis complex</i>)
VNC	Variation du nombre de copies
VP	Valeur pondérée
VSI	Variant de signification incertaine
WES	Séquençage de l'exome entier (de l'anglais <i>whole exome sequencing</i>)
WGS	Séquençage du génome entier (de l'anglais <i>whole genome sequencing</i>)

INTRODUCTION

Les demandes d'autorisation visant des services de biologie médicale non disponibles au Québec impliquent notamment le séquençage à haut débit de plusieurs gènes en simultanément selon une approche dite de nouvelle génération. Or, des laboratoires québécois possèdent la technologie et l'expertise pour effectuer ces analyses. Dans l'optique de réaliser des économies d'échelle et de favoriser l'usage plus judicieux de ces technologies, 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 à l'extérieur du Québec 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 portant sur les dimensions clinique, organisationnelle et économique, ainsi que sur les modalités optimales d'implantation des analyses proposées par le RQDM, et ce, dans la perspective du système de santé québécois.

Cet état des connaissances traite des panels de gènes qui seront analysés pour établir le diagnostic moléculaire de l'épilepsie avec ou sans troubles neurodéveloppementaux. Un groupe de travail du RQDM (Annexe A du document *Annexes complémentaires*), responsable de la réalisation de ces analyses, propose l'usage de deux panels virtuels de gènes associés, selon le contexte clinique, à l'épilepsie seule (environ 600 gènes) ou à l'épilepsie avec troubles neurodéveloppementaux (environ 1 700 gènes, y compris ceux de l'épilepsie). Une description sommaire de ces analyses est présentée dans le [tableau 1](#).

Ces deux panels seront analysés à partir du séquençage de l'exome entier (ou WES, de l'anglais *whole exome sequencing*). Au moment de la rédaction de ce rapport, le séquençage du génome entier (ou WGS, de l'anglais *whole genome sequencing*) n'était pas disponible dans la pratique clinique en génétique médicale au Québec. Toutefois, à la demande du MSSS, il a été inclus dans les comparateurs de l'analyse en raison de la rapidité à laquelle les technologies évoluent et de la réduction progressive des coûts de cette technologie.

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

Tableau 1 Description sommaire des analyses

Laboratoire demandeur *	Grappe Montréal – CHU Sainte Justine
Laboratoires désignés †	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Séquençage : Centre québécois de génomique clinique (CQGC) ▪ Interprétation : Grappe Estrie Grappe Montréal – CHU Sainte-Justine Grappe Capitale-Nationale
Nom de l'analyse	Panels virtuels ciblés de gènes associés à l'épilepsie avec ou sans troubles neurodéveloppementaux, analysés à partir du séquençage de l'exome.
Population cible	Personnes (enfants et adultes) atteintes d'épilepsie avec ou sans troubles neurodéveloppementaux.
Intervention proposée	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analyse du panel virtuel ciblé de gènes associés à l'épilepsie à partir de l'exome (environ 600 gènes); ▪ Analyse du panel virtuel ciblé de gènes associés aux troubles neurodéveloppementaux à partir de l'exome (environ 1 700 gènes, y compris ceux associés à l'épilepsie).
Comparateur	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analyses réalisées à l'extérieur du Québec (panels multigéniques ou virtuels à partir du WES); ▪ Analyses réalisées à partir des données de séquençage du WGS.
Modalités, trajectoire de l'échantillon	Ces analyses seront effectuées sur de l'ADN extrait d'échantillons sanguins ou de tissus. Le séquençage sera effectué sur une plateforme NextSeq (Illumina ^{MC}) au CQGC et interprété dans un des laboratoires suprarégionaux désignés. Un génotypage par méthode <i>SNaPshot</i> sera fait en parallèle pour s'assurer de l'identité du spécimen au cours de la procédure de SNG.
Temps de réponse	Environ 90 jours calendaires à partir de la réception des échantillons au laboratoire pour les cas moins urgents. Environ 28 jours pour les cas urgents.
Valeur pondérée	La valeur pondérée (VP) est de 412 pour la production du WES et de 456 pour l'interprétation des variants, soit une VP globale de 868.

Sigles et acronymes : ADN : acide désoxyribonucléique; CHU : Centre hospitalier universitaire; CQGC : Centre québécois de génomique clinique; SNG : séquençage de nouvelle génération; WES : séquençage de l'exome entier (de l'anglais, *whole exome sequencing*); WGS : séquençage du génome entier (de l'anglais, *whole genome sequencing*); VP : Valeur pondérée

* 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.

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

1 DIMENSION POPULATIONNELLE

En résumé

- L'épilepsie est un trouble neurologique complexe et hétérogène. Elle atteint environ 1 % de la population québécoise (environ 90 000 personnes).
- Près de 50 % des enfants atteints d'épilepsie présentent un retard global de développement deux ans après la manifestation de la maladie.
- Près de 70 à 80 % des cas d'épilepsie seraient attribuables à une cause génétique.
- Les analyses génétiques visant à préciser le diagnostic moléculaire de l'épilepsie isolée sont actuellement réalisées hors Québec.
- Selon les cliniciens consultés, les tests génétiques par SNG permettent d'identifier l'étiologie, de préciser le diagnostic, de réévaluer le pronostic et de prévoir les ressources médicales nécessaires au suivi des personnes atteintes d'épilepsie.
- Un groupe de travail du RQDM a proposé un algorithme clinique pour guider l'utilisation des panels virtuels de gènes associés à l'épilepsie avec ou sans troubles neurodéveloppementaux.

1.1 Brève description de la maladie ciblée

L'épilepsie regroupe une famille de troubles neurologiques du cerveau aux présentations cliniques hétérogènes et aux étiologies diverses (Dyment *et al.*, 2020; Scheffer *et al.*, 2017). Elle est principalement caractérisée par des crises récurrentes provoquées par des décharges anormales d'activité électrique dans le cerveau (Devinsky *et al.*, 2018; Zuberi *et al.*, 2022).

L'épilepsie se présente sous quatre formes typiques liées au niveau d'atteinte cérébrale. Ainsi, elle peut être focale ou généralisée, elle peut présenter une combinaison de type focal et généralisé ou être de type inconnu (Scheffer *et al.*, 2017).

La maladie peut s'accompagner de comorbidités cognitives, comportementales ou développementales (Poke *et al.*, 2023; Zuberi *et al.*, 2022). Le fardeau de la maladie augmente chez les jeunes enfants durant leur première année de vie (Poke *et al.*, 2023). Près de 50 % des enfants atteints d'épilepsie peuvent présenter un retard global de développement deux ans après la manifestation de la maladie (Zuberi *et al.*, 2022). De plus, les taux de morbidité et de mortalité associés à cette maladie sont généralement plus marqués chez les enfants que chez les adultes (Zuberi *et al.*, 2022).

D'après l'International League Against Epilepsy (ILAE), l'épilepsie peut avoir différentes causes, soit structurelle, métabolique, infectieuse, immunologique ou génétique ou encore être d'étiologie inconnue (Scheffer *et al.*, 2017). Près de 70 à 80 % des cas d'épilepsie seraient attribuables à une cause génétique (Butler *et al.*, 2017; Dunn *et al.*, 2018). À ce jour, plus de 620 gènes ont été associés à l'épilepsie (Genomics England, 2025).

1.2 Épidémiologie de l'épilepsie

Selon l'Association québécoise de l'épilepsie (AQE), près de 1 % de la population québécoise (90 000 personnes) vit avec cette maladie (AQE, 2024). Chaque année, au Canada, environ 51 nouveaux cas sont repérés sur 100 000 jeunes de 1 à 19 ans. L'incidence est de 66 sur 100 000 adultes de 20 à 64 ans (Agence de la santé publique du Canada, 2024)

Selon l'ILAE, l'incidence de l'épilepsie chez les enfants durant leur première année de vie est près du double de celle des personnes plus âgées (Poke *et al.*, 2023).

1.3 Diagnostic et traitement de l'épilepsie

La fréquence et les diverses manifestations cliniques des crises d'épilepsie peuvent compliquer l'établissement du diagnostic clinique (Bayat *et al.*, 2021; Fisher, 2015). À la suite du diagnostic clinique, le clinicien procède à la classification du type des crises d'épilepsie et à l'identification de la cause (Fisher, 2015; Scheffer *et al.*, 2017; Zuberi *et al.*, 2022).

L'étiologie de l'épilepsie est recherchée, notamment, par divers examens médicaux comme l'électro-encéphalogramme (EEG), la neuro-imagerie et les tests génétiques (Zuberi *et al.*, 2022).

Le choix du traitement est généralement guidé par l'étiologie (Scheffer *et al.*, 2017; Zuberi *et al.*, 2022). Le traitement de l'épilepsie demeure toutefois empirique. Une approche essai-erreur est souvent privilégiée par rapport à un traitement ciblé (Bayat *et al.*, 2021). Environ 30 % des personnes en traitement pharmacologique développent une pharmacorésistance (Lado *et al.*, 2024).

Les guides de pratique clinique de la Canadian Paediatric Society (CPS) et ceux conjointement publiés par l'American Academy of Neurology (AAN) et l'American Epilepsy Society (AES) présentent diverses options de traitement de l'épilepsie (Kanner *et al.*, 2018; McKenzie *et al.*, 2021).

1.4 Brève description de la situation actuelle au Québec

1.4.1 Disponibilité des analyses génétiques pour établir le diagnostic moléculaire de l'épilepsie

Les différentes analyses pour établir le diagnostic moléculaire de l'épilepsie et des troubles neurodéveloppementaux à partir du WES sont inscrites au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé *Répertoire*). L'information sur le code, la description et la valeur pondérée de ces analyses, en vigueur en 2025, est rapportée dans le tableau G-1 de l'annexe G du document *Annexes complémentaires*.

À ce jour, les établissements désignés pour l'analyse du panel virtuel de gènes associés à l'épilepsie isolée n'ont pas démarré la production de ce test. De ce fait, aucune analyse n'a été comptabilisée.

Le panel des troubles neurodéveloppementaux, initialement désigné sous le nom *Panels de la déficience intellectuelle et du retard global du développement*, a fait l'objet d'un état des connaissances publié en 2023 par l'INESSS (2023). Au moment de la rédaction du présent rapport, il était partiellement déployé dans les laboratoires désignés, en fonction de leur capacité de production respective. Les envois extérieurs sont permis jusqu'à ce que la production suffise à répondre aux besoins de la province.

Les données médico-administratives (CentraLab) ne permettent toutefois pas d'isoler la proportion des analyses du panel virtuel des troubles neurodéveloppementaux réalisées dans le contexte de l'épilepsie.

Des analyses par panels de gènes associés à l'épilepsie ont été répertoriées dans les envois en dehors de la province, soit 372 et 321 analyses pour les périodes 2022-2023 et 2023-2024, respectivement

1.4.2 Besoins de santé

Le diagnostic moléculaire de l'épilepsie guide les décisions thérapeutiques, informe les personnes atteintes et leur famille sur les risques génétiques et oriente les stratégies de suivi médical (Smith *et al.*, 2023). Dans certains cas cliniques, il permet d'éviter des interventions médicales effractives, comme les chirurgies de l'épilepsie (Smith *et al.*, 2023).

Le diagnostic moléculaire de l'épilepsie favorise une approche personnalisée, qui peut être bénéfique surtout chez les jeunes enfants épileptiques dès leur première année de vie (Bayat *et al.*, 2021). Les cliniciens consultés sont d'avis que les tests génétiques permettent de déterminer l'étiologie, de préciser le diagnostic et le pronostic ainsi que de prévoir les ressources médicales qui seront nécessaires au suivi de ces jeunes enfants atteints d'épilepsie.

1.5 Critères d'accès des panels virtuels d'épilepsie au Québec

1.5.1 Algorithme clinique

Les critères d'utilisation et d'exclusion des analyses génétiques pour établir le diagnostic moléculaire des cas d'épilepsie sont présentés dans la [figure 1](#). Les médecins spécialistes prescripteurs de ces analyses sont les neurologues et les généticiens.

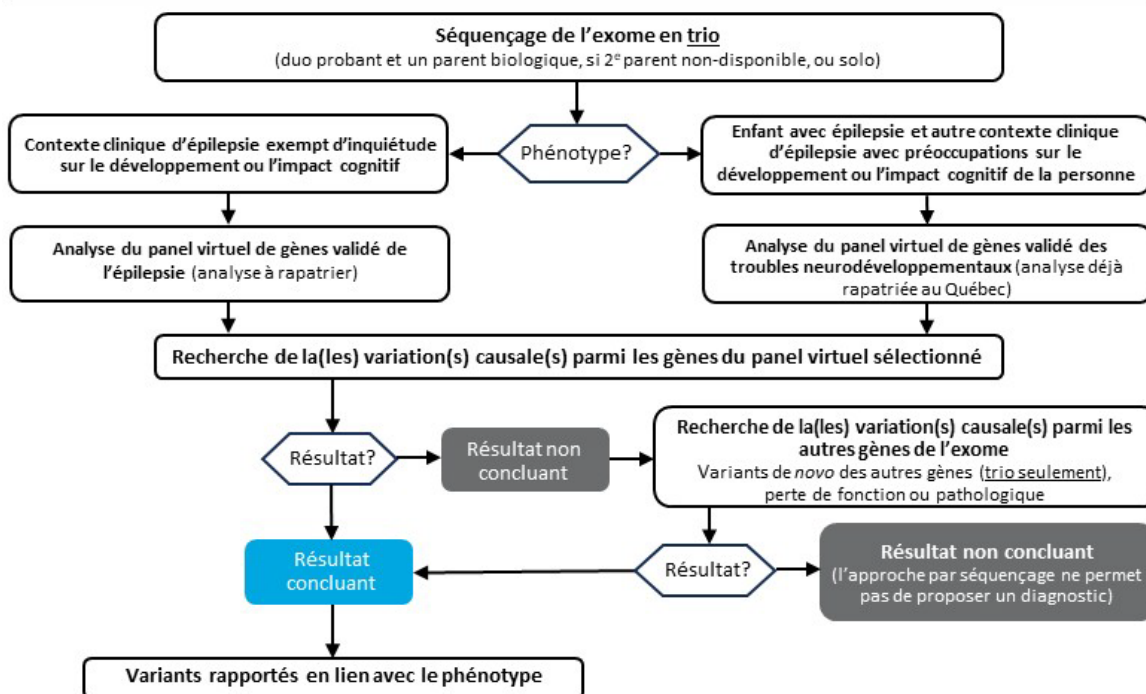
Certains cliniciens consultés ont recommandé l'utilisation des panels virtuels de gènes de l'épilepsie avant une chirurgie prévue chez les personnes qui présentent de la pharmacorésistance. Les résultats du test génétique permettraient parfois, selon eux, d'éviter l'intervention en indiquant d'autres options de traitement. Ce point est également évoqué par la National Association of Epilepsy Centers (NAEC) dans ses lignes directrices consacrées aux centres américains spécialisés en épilepsie (Lado *et al.*, 2024).

1.5.1.1 Analyse en trio

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

Figure 1 Algorithme clinique pour établir le diagnostic moléculaire de l'épilepsie avec ou sans troubles neurodéveloppementaux, proposé par un groupe de travail du RQDM

CRITÈRES D'UTILISATION	CRITÈRES D'EXCLUSION
<p>Diagnostic clinique d'épilepsie selon l'ILAE et au moins un des critères suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> Début des crises avant l'âge de 3 ans. Présentation clinique (p. ex., âge du début, sémiologie des crises, anomalie EEG suggestive d'un syndrome épileptique distinct quel que défini par l'ILAE). Pronostic défavorable avec une probabilité élevée de létalité. Réfractaire au traitement médical, tel que défini par l'ILAE. Associée à des caractéristiques suggestives d'une erreur innée du métabolisme (p. ex., épilepsie dépendante à la pyridoxine, épilepsie dépendante au pyridoxal 5-phosphate, déficit en créatine, déficit en GLUT1). Malformation cérébrale détectée à l'imagerie. Signes et symptômes de régression. Association à des signes neurologiques paroxystiques (p. ex., ataxie épisodique, migraine hémiplégique, dyskinésie paroxystique). Présence d'une épilepsie familiale définie par la présence de 2 apparentés au 1^{er} degré avec un syndrome épileptique relié, à l'exception des épilepsies dites autorésolutives ou de phénotypes associés à l'épilepsie (p. ex., ataxie épisodique, migraine hémiplégique, dyskinésie paroxystique, mort subite inexpliquée du nourrisson). Avant une chirurgie de l'épilepsie*. 	<ul style="list-style-type: none"> Syndrome épileptique avec une évolution bénigne (c.-à-d. les épilepsies autorésolutives). Épilepsie rolandique bénigne ou épilepsie bénigne de l'enfance avec des pointes centrales temporales. Épilepsie absence de l'enfant typique (non réfractaire et sans début précoce). Épilepsie myoclonie juvénile bien contrôlée sans déficience intellectuelle ni signe de neurodégénérescence. Épilepsie acquise telle que : <ul style="list-style-type: none"> Post traumatique; Secondaire à une hémorragie ou une hypoxie-ischémie néonatale et ses séquelles; Associée à une paralysie cérébrale reliée à une leucomalacie périventriculaire; Secondaire à une tumeur cérébrale ou systémique; Secondaire aux complications de la chimiothérapie ou de l'immunosuppression post-greffe; Reliée à la radiothérapie; Reliée à une infection du système nerveux central et ses complications; Reliée à une inflammation du SNC (p. ex., encéphalite auto-immune, vasculite).
<p>⚠ Bilan effectué au préalable à considérer :</p> <ul style="list-style-type: none"> Analyse des VNC, surtout en cas de signes accompagnateurs. Bilan métabolique si signes évocateurs (à faire malgré l'analyse par panel puisque le bilan métabolique sera plus sensible). Consultation en génétique recommandée si dysmorphie, malformation, RGD ou suspicion d'une maladie métabolique. 	



Sigles et acronymes : DI : déficience intellectuelle; EEG : électro-encéphalogramme; GLUT1 : transporteur de glucose de type 1 (de l'anglais *Glucose Transporter Type 1*); ILAE : International League Against Epilepsy; RGD : retard global de développement; SNC : système nerveux central; VNC : variation du nombre de copies.

* Ce critère a été ajouté sur recommandation de la majorité des cliniciens consultés, bien que la chirurgie de l'épilepsie soit envisagée uniquement chez les personnes réfractaires au traitement (point 4 des critères d'utilisation).

2 DIMENSION CLINIQUE

En résumé

Validité clinique

- En raison de leur diversité génotypique et phénotypique, deux panels virtuels de gènes, analysés à partir des données du WES, sont proposés par un groupe de travail du RQDM pour établir le diagnostic moléculaire des conditions épileptiques avec ou sans troubles neurodéveloppementaux.
- Le choix du panel est guidé principalement par la présentation clinique, soit la présence ou non de troubles neurodéveloppementaux chez la personne atteinte d'épilepsie.
- Dans le contexte pédiatrique, le panel des troubles neurodéveloppementaux sera privilégié considérant les impacts potentiels de l'épilepsie sur le développement moteur et cognitif de l'enfant.
- Des mises à jour régulières des panels de gènes seront effectuées pour intégrer les nouvelles connaissances.
- En cas de résultat négatif, l'analyse de l'exome en trio parents-proband sera réalisée pour rechercher certains types de variants pathogéniques. Le cas échéant, une revue de la littérature sera faite pour valider les preuves d'association entre les variants et le phénotype (association génotype/phénotype).
- Selon les méta-analyses sélectionnées :
 - le rendement diagnostique global, toutes conditions épileptiques confondues, varierait de 18 à 24 % pour les panels multigéniques (PMG), de 24 à 34 % pour le WES et de 39 à 55 % pour le WGS;
 - le rendement diagnostique des PMG augmente significativement en fonction du nombre de gènes analysés;
 - le rendement diagnostique des approches par SNG serait globalement plus élevé dans les cohortes avec des cas d'encéphalopathie épileptique ou développementale, de syndromes de spasmes épileptiques infantiles, de troubles neurodéveloppementaux, de pharmacorésistance ou d'anomalies structurelles du cerveau.

Utilité clinique

- Le diagnostic moléculaire de l'épilepsie permettrait de préciser l'étiologie, de clarifier le pronostic, d'orienter les décisions thérapeutiques et d'optimiser le parcours de soins des personnes qui en sont atteintes.

2.1 Validité clinique

En génétique héréditaire, la validité clinique d'un panel multigénique effectué par séquençage est déterminée, entre autres, 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 reconnus responsables de la maladie (corrélation génotype/phénotype) (DiStefano *et al.*, 2022).

2.1.1 Méthode analytique proposée par le groupe de travail du RQDM

En raison de la diversité phénotypique et génétique de l'épilepsie, le groupe de travail du RQDM a proposé une approche de séquençage en trio de l'exome. Certains cliniciens consultés ont corroboré que le recours à cette approche est privilégié chez la population pédiatrique. L'approche en trio inclut le probant ainsi que ses parents biologiques. Les principes et les avantages de cette approche ont été décrits dans un rapport en soutien aux travaux du RQDM (INESSS, 2024b).

Comme mentionné précédemment, deux panels virtuels sont proposés, soit un panel comportant les gènes associés à l'épilepsie isolée, et un panel couvrant l'ensemble des troubles neurodéveloppementaux. Le choix du panel est principalement guidé par la présentation clinique, soit la présence ou non de troubles neurodéveloppementaux chez la personne atteinte d'épilepsie. En contexte pédiatrique, le panel des troubles neurodéveloppementaux sera privilégié considérant les impacts potentiels de l'épilepsie sur le développement moteur et cognitif de l'enfant.

Selon l'approche proposée par le demandeur, si aucune cause n'est trouvée par l'analyse de panels virtuels, l'ensemble de l'exome sera exploré pour certains types de variants pathogéniques. Cela offre la possibilité d'identifier de nouveaux gènes potentiellement associés à l'épilepsie ou aux troubles neurodéveloppementaux et qui ne seraient pas présents dans les panels virtuels ciblés. Le cas échéant, une revue de la littérature sera réalisée pour vérifier et valider les preuves d'association entre les gènes et l'épilepsie ou les troubles neurodéveloppementaux. La recherche de nouveaux gènes sera réalisée principalement pour les analyses en trio. Il s'agit d'un mécanisme destiné à diminuer le risque de ne pas identifier des variants pathogéniques ou probablement pathogéniques dans des gènes qui pourraient avoir été publiés récemment et qui n'ont pas encore été incorporés aux bases de données internationales.

2.1.2 Mise à jour périodique des panels virtuels

En raison de l'évolution rapide des connaissances, la liste des gènes analysés par le laboratoire demandeur sera mise à jour régulièrement. Les listes de gènes inclus dans les panels seront inscrites dans le [Répertoire des procédures suprarégionales de biologie médicale](#).

2.1.3 Rendement diagnostique

Cinq revues systématiques avec méta-analyse, y compris un rapport d'évaluation des technologies de la santé (ETS), ont été retenues concernant le rendement diagnostique des approches par SNG en contexte d'épilepsie (Chang et al., 2025; Feng et al., 2025; National Institute for Health and Care Excellence, 2022a; Sheidley et al., 2022; Stefanski et al., 2021). Les principaux résultats d'intérêt issus de ces méta-analyses sont présentés dans les tableaux 2 à 4. L'ensemble des données extraites des études sur le rendement diagnostique des analyses génétiques est présenté à l'annexe H du document *Annexes complémentaires*.

Le risque de biais de ces études a été jugé faible, à l'exception de celle de Stefanski et ses collaborateurs (2021). Le risque de biais de cette revue a été jugé élevé, ce qui pourrait compromettre la fiabilité des résultats provenant des méta-analyses réalisées (Annexe F, tableau F-1 du document *Annexes complémentaires*).

Les méta-analyses qui ont porté sur les rendements diagnostiques démontrent que l'hétérogénéité entre les études est généralement élevée ($I^2 > 75\%$)¹. Elle est entre autres tributaire des différences dans les populations étudiées, des méthodes de SNG, de la composition des panels multigéniques et de l'année de publication des études incluses dans les méta-analyses (Feng et al., 2025; Stefanski et al., 2021). Les auteurs du rapport du NICE (2022a) ont d'ailleurs souligné que les résultats sur le rendement diagnostique reposaient sur une preuve scientifique de très faible qualité.

À la lumière des éléments évoqués, il convient d'interpréter avec prudence les données de cette section.

2.1.3.1 Rendement diagnostique global selon le type d'analyse par SNG

Les principaux résultats du rendement diagnostique global des approches par SNG en contexte d'épilepsie, soit ceux des panels multigéniques ainsi que du séquençage de l'exome ou du génome, sont présentés au [tableau 2](#) (Chang et al., 2025; Feng et al., 2025; NICE, 2022b; Sheidley et al., 2022; Stefanski et al., 2021).

Selon les différentes méta-analyses réalisées, le rendement diagnostique global, toutes conditions épileptiques confondues, varierait de 18 à 24 % pour les PMG, de 24 à 34 % pour le WES et de 39 à 55 % pour le WGS. (Chang et al., 2025; Feng et al., 2025; NICE, 2022b; Sheidley et al., 2022; Stefanski et al., 2021). Il est à noter qu'à la date de publication de ce rapport le WGS n'était pas disponible dans la pratique de la génétique médicale au Québec.

Le rendement diagnostique du WES était significativement plus élevé ($p < 0,0001$) que celui des PMG selon les résultats rapportés par Chang et ses collaborateurs (2025), alors qu'ils étaient globalement semblables selon ceux de Sheidley et ses collaborateurs (2022) et Stefanski et ses collaborateurs (2021). Toutefois, une augmentation

¹ La valeur « I^2 » correspond à la proportion estimée de la variance des données qui est imputable à l'hétérogénéité entre les études. 0 % : aucune hétérogénéité; 0 à 25 % : faible hétérogénéité; 25 à 50 % : hétérogénéité modérée; 50 à 75 % : hétérogénéité importante; >75 % : hétérogénéité très élevée (Deeks, 2024).

significative du rendement diagnostique des panels de plus de 100 gènes a été observée ($p = 0,01$) par Feng et ses collaborateurs (2025) par rapport à ceux comportant moins de 100 gènes. De même, Sheidley et ses collaborateurs (2022) ont souligné une amélioration significative du rendement diagnostique avec l'augmentation du nombre de gènes analysés ($p = 0,009$). Les panels comportant plus de 500 gènes affichent le rendement diagnostique le plus élevé, atteignant 35 % [IC95 % de 26 à 45 %].

Tableau 2 Rendement diagnostique global des analyses génétiques par SNG chez les personnes atteintes d'épilepsie

(Référence) pays	Population	Rendement diagnostique, % [IC95 %], (études, N; cas cliniques, N), hétérogénéité I^2 *		
		PMG	WES	WGS
(Chang <i>et al.</i> , 2025) Taïwan	Épilepsie avec ou sans TND	24,0 [21,5 - 26,7] (97; 28 518) $I^2 = 92,3$ %	34,2 [30,9 - 37,6] † (93; 7 963) $I^2 = 92,3$ %	39,1 [32,4 - 46,2] (14; 1 313) $I^2 = 71,5$ %
(Feng <i>et al.</i> , 2025) Chine	Syndrome des spasmes épileptiques infantiles	20 [15 - 27] (13; 1 117) $I^2 = 81$ %	26 [21 - 31] ‡ (13; 799) $I^2 = 53$ %	s. o.
(National Institute for Health and Care Excellence, 2022a) Royaume-Uni	Épilepsie	18 [11 - 28] (26; 11 400) $I^2 = 98$ %	34 [27 - 42] (23; 2 353) $I^2 = 91$ %	55 [2 - 99] (3; 285) $I^2 = 98$ %
(Sheidley <i>et al.</i> , 2022) États-Unis	Épilepsie	19 [16 - 24] (81; 30 011) $I^2 = 93$ %	24 [18 - 30] (40; 3 079) $I^2 = 88$ %	48 [28 - 70] (4; 350) $I^2 = 88$ %
(Stefanski <i>et al.</i> , 2021) États-Unis	Épilepsie avec ou sans TND	22,6 [20 - 25] (73; 28 665) $I^2 = 92$ %	27,2 [24 - 32] § (36; 3 720) $I^2 = 83$ %	

Sigles et acronymes : I^2 : hétérogénéité; N : Nombre; NICE : National Institute for Health and Care Excellence; PMG : Panel multigénique; s. o. : sans objet; TND : troubles neurodéveloppementaux; WES : séquençage de l'exome entier (de l'anglais *whole exome sequencing*); WGS : séquençage du génome entier (de l'anglais *whole genome sequencing*).

* La valeur I^2 correspond à la proportion estimée de la variance des données qui est attribuable à l'hétérogénéité entre les études. 0 % : aucune hétérogénéité; 0-25 % : faible hétérogénéité; 25-50 % : hétérogénéité modérée; 50-75 % : hétérogénéité importante; >75 % : hétérogénéité très élevée (Deeks, 2024).

† WES contre PMG : différence statistiquement significative ($p < 0,0001$) (Chang *et al.*, 2025).

‡ WES contre PMG : différence non statistiquement significative (Feng *et al.*, 2025).

§ WES/WGS contre PMG : différence non significative (Stefanski *et al.*, 2021).

|| Étant donné que seules les variations des régions codantes ont été analysées, les études qui ont eu recours au séquençage du génome entier (WGS) ont été classées dans le groupe des études qui ont eu recours au séquençage de l'exome (WES) (Stefanski *et al.*, 2021).

Chang et ses collaborateurs (2025) rapportent aussi un rendement diagnostique global significativement plus élevé par WGS comparativement aux résultats combinés des approches par PMG et WES (39,1 % contre 28,7 %; $p = 0,027$). Le WGS permet notamment la détection de variants structuraux, d'expansions de répétitions en tandem ainsi que des variants introniques profonds (Chang *et al.*, 2025).

Chang et ses collaborateurs (2025) ont également démontré que le rendement diagnostique augmente au fil du temps dans les études les plus récentes. Par ailleurs, la réanalyse des données du WES permettrait un gain du rendement diagnostique de 10,4 % (IC95 % de 4,0 à 24,2 %) selon les données rapportées par ces auteurs. Le temps écoulé entre l'analyse initiale et la réanalyse des données de séquençage était globalement d'environ 3 ans, mais il pouvait varier de 5 mois à plus de 8 ans selon les études incluses.

2.1.3.2 Rendement diagnostique des analyses génétiques par SNG selon le phénotype

Quatre des revues systématiques avec méta-analyse présentent des données sur le rendement diagnostique selon différentes sous-populations de personnes atteintes d'épilepsie ([Tableau 3](#)) (Chang *et al.*, 2025; Feng *et al.*, 2025; Sheidley *et al.*, 2022; Stefanski *et al.*, 2021).

Selon les analyses de sous-groupes, le rendement diagnostique des PMG, du WES ou combiné (PMG/WES avec ou sans WGS) serait globalement plus élevé dans les cohortes qui incluent, notamment, des formes complexes ou syndromiques d'épilepsie. Par exemple, Chang et ses collaborateurs (2025) rapportent des rendements diagnostiques combinés des PMG et du WES significativement plus élevés dans les cohortes comprenant des encéphalopathies épileptiques et développementales (EED) ($p = 0,0003$), ainsi que dans celles qui contenaient des cas de syndromes de spasmes épileptiques infantiles (SSEI) ($p = 0,031$) par rapport aux cohortes de personnes atteintes d'épilepsie isolée. Dans leur revue systématique avec méta-analyses portant sur les SSEI, Feng et ses collaborateurs (2025) rapportent des rendements diagnostiques significativement plus élevés par PMG ($p = 0,01$) et par WES ($p = 0,01$) dans les cohortes qui comprenaient des cas de sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) comparativement à celles qui les excluent.

Le rendement diagnostique serait aussi globalement plus élevé dans les cohortes comprenant des cas d'épilepsie avec déficience intellectuelle (DI) ou troubles neurodéveloppementaux (TND) (Chang *et al.*, 2025; Sheidley *et al.*, 2022; Stefanski *et al.*, 2021). Des différences statistiquement significatives entre les cohortes avec et sans TND sont rapportées, notamment, par les analyses effectuées par WES ($p = 0,005$) et par PMG/WES ($p = 0,033$) (Chang *et al.*, 2025; Sheidley *et al.*, 2022).

Selon les méta-analyses de Chang et ses collaborateurs (2025), le rendement global combiné des PMG et du WES serait également significativement plus élevé dans les cohortes de personnes atteintes d'épilepsie réfractaire ($p = 0,043$).

Une différence significative ($p < 0,0001$) a été obtenue entre les cohortes avec et sans anomalie structurale du cerveau (ASC) pour les analyses effectuées par PMG. Cette différence n'était toutefois pas statistiquement significative pour les analyses par WES (Sheidley *et al.*, 2022).

Tableau 3 Rendement diagnostique des analyses génétiques par SNG selon le phénotype dans des cohortes de personnes atteintes d'épilepsie

(Références) pays	TEST	Sous-groupe (cohortes) (études, N; cas cliniques, N)	RDx, % [IC95 %]	I ² , %	P
(Chang <i>et al.</i> , 2025) Taïwan	(PMG et WES)	Épilepsie isolée (6; 752)	15,2 [11,2 - 20,3]	n. d.	s. o.
		Épilepsie réfractaire (23; 2 233)	25,4 [20,4 - 31,2]	n. d.	0,043 *
		EED+ (58; 4 409)	34,7 [31,8 - 37,7]	n. d.	0,0003 *
		S. de West/SSEI (22; 1 280)	27,7 (22,9 - 33,1]	n. d.	0,031 *
		TND+ (57; 5 533)	35,6 [31,8 - 39,6]	n. d.	0,033 †
(Feng <i>et al.</i> , 2025) Chine	PMG	SSEI, STB+ (4; 289)	28 [23 - 34]	0	0,01
		SSEI, STB- (9; 828)	17 [11 - 25]	83	
	WES	SSEI, STB+ (3; 348)	34 [26 - 43]	68	0,01
		SSEI, STB- (10; 451)	22 [18 - 27]	28	
(Sheidley <i>et al.</i> , 2022) États-Unis	PMG	EED+ (25; 3 582)	24 [17 - 31]	92	n. d.
		TND+ (18; 10 508)	26 [2 - 33]	94	n. s.
		TND- (4; 1 170)	10 [2 - 35]	95	
		ASC+ (1; 80)	54 [43 - 64]	s. o.	< 0,0001
		ASC- (16; 1 990)	20 [12 - 30]	87	
	WES	Cohortes EED+ (15; 1096) ‡	29 [22 - 38]	85	0,004 ‡
		TND+ (15; 1 166)	27 [18 - 39]	87	0,005
TND- (1; 112)		9 [5 - 15]	s. o.		
(Stefanski <i>et al.</i> , 2021) États-Unis	Global (PMG, WES, WGS §)	DI+ (15; 1 290)	27,9 [24 - 33]	64	n. d.
		DI- (8; 1 224)	9,3 [4 - 23]	94	n. d.
		S. de West (16, 768)	19,3 [14 - 24]	68	n. d.
		Autres EED (8; 232)	38,8 [23 - 57]	76	n. d.

Sigles et acronymes : ASC : anomalie structurelle du cerveau; DI : déficience intellectuelle; EED : encéphalopathie épileptique et développementale; n. d. : non disponible; n. s. : non significatif; PMG : panel multigénique; RDx : rendement diagnostique; s. o. : sans objet; SSEI : syndrome de spasmes épileptiques infantile; STB : sclérose tubéreuse de Bourneville; TND : troubles neurodéveloppementaux; WES : séquençage de l'exome (de l'anglais *whole exome sequencing*); WGS : séquençage du génome (de l'anglais *whole genome sequencing*).

* Comparativement aux cas d'épilepsie isolée (Chang *et al.*, 2025).

† Comparativement aux cas de troubles neurodéveloppementaux sans épilepsie (Chang *et al.*, 2025).

‡ Rendement diagnostique le plus élevé des analyses de sous-groupes. Il a été comparé au rendement diagnostique le plus faible des analyses de sous-groupe, soit celui de l'épilepsie focale (8 % [IC95 % de 4 à 16 %]), avec une différence statistiquement significative (Sheidley *et al.*, 2022).

§ Étant donné que seuls les variants des régions codantes de l'ADN ont été rapportés, les auteurs ont inclus les études utilisant le séquençage du génome (WGS) avec celle utilisant le séquençage de l'exome (WES) (Stefanski *et al.*, 2021).

Aucune différence significative entre les types d'épilepsie (focale, généralisée ou focale et généralisée) n'a été rapportée dans les analyses de sous-groupes (Chang *et al.*, 2025; Sheidley *et al.*, 2022; Stefanski *et al.*, 2021). L'ensemble des résultats des analyses de sous-groupes est disponible à l'annexe H du document *Annexes complémentaires*.

2.1.3.3 Rendement diagnostique global selon l'âge à l'apparition des crises épileptiques

Trois des revues systématiques avec méta-analyses présentent des données sur le rendement diagnostique selon l'âge à l'apparition des crises épileptiques ([Tableau 4](#)) (Chang *et al.*, 2025; National Institute for Health and Care Excellence, 2022a; Stefanski *et al.*, 2021).

D'après les analyses de sous-groupes, le rendement diagnostique des analyses par SNG est généralement plus élevé chez les enfants dont les crises apparaissent tôt, en particulier avant l'âge de 2 ou 3 ans. Le rendement diagnostique global des approches par SNG varierait de 26 à 38 % dans ce groupe d'âge. Une différence significative ($p = 0,000013$) entre les enfants de moins de 2 ans par rapport à ceux de 2 ans et plus au moment des premières crises est rapportée par Chang et ses collaborateurs (2025).

Tableau 4 Rendements diagnostiques des analyses génétiques selon l'âge à l'apparition des crises dans des cohortes de personnes atteintes d'épilepsie

Références, pays	TEST	Âge à l'apparition des crises (études, N; cas cliniques, N)	RDx, % [IC95 %]	I ² , %	P
(Chang <i>et al.</i> , 2025) Taïwan	Global (PMG, WES)	< 2 ans (44; 4 570)	32,3 [29,1 - 36,9]	n. d.	0,000013
		≥ 2 ans (18; 1 962)	15,6 [11,8 - 20,4]	n. d.	
(National Institute for Health and Care Excellence, 2022a) Royaume-Uni	PMG	< 3 ans (3; 98)	38 [29 - 48]	0	n. d.
	WES	< 3 ans (6; 261)	26 [11 - 50]	79	n. d.
(Stefanski <i>et al.</i> , 2021) États-Unis	Global (PMG, WES, WGS*)	Tout âge (5; 1 080)	7 [2 - 22]	95	n. d.
		Enfance (3; 171)	15 [4 - 42]	89	n. d.
		Néonatale/infantile (13; 986)	29,3 [23 - 36]	76	n. d.

Sigles et acronymes : n. d. : non disponible; PMG : panel multigénique; WES : séquençage de l'exome (de l'anglais *whole exome sequencing*); WGS : séquençage du génome (de l'anglais *whole genome sequencing*).

* Étant donné que seuls les variants des régions codantes de l'ADN ont été rapportés, les auteurs ont inclus les études utilisant le séquençage du génome (WGS) avec celles utilisant le séquençage de l'exome (WES) (Stefanski *et al.*, 2021).

2.2 Utilité clinique

L'utilité clinique d'un test fait référence à son aptitude à améliorer le devenir clinique des personnes en fonction d'évènements cliniques mesurables, et à apporter une valeur ajoutée en termes d'optimisation de la décision de traitement et de la stratégie thérapeutique (HAS, 2014).

Deux des revues systématiques (Feng *et al.*, 2025; Sheidley *et al.*, 2022) présentent des données d'utilité clinique des tests génétiques chez les personnes atteintes d'épilepsie. Les lignes directrices sur l'épilepsie de l'Ontario (OEG, 2020), de la National Association

of Epilepsy Centers (Lado *et al.*, 2024) et de la National Society of Genetic Counselors (Smith *et al.*, 2023) ont également été retenues afin d'étayer l'utilité clinique de ces tests.

La qualité globale des lignes directrices de l'Ontario pour l'épilepsie (OEG, 2020) a été jugée faible, tandis que celles de la National Association of Epilepsy Centers (Lado *et al.*, 2024) et de la National Society of Genetic Counselors (Smith *et al.*, 2023) ont été jugées bonnes (Annexe F, tableau F-3 du document *Annexes complémentaires*).

2.2.1 Effets du diagnostic moléculaire sur le choix des stratégies thérapeutiques et le pronostic

Le diagnostic moléculaire de l'épilepsie peut, dans certains cas, orienter le choix du traitement ou permettre de préciser le pronostic de la personne atteinte d'épilepsie (OEG, Feng *et al.*, 2025; Lado *et al.*, 2024; 2020; Sheidley *et al.*, 2022).

Selon la revue systématique de Sheidley et ses collaborateurs (2022), des modifications thérapeutiques guidées par le diagnostic moléculaire de l'épilepsie ont été rapportées chez 12 à 80 % des personnes qui ont participé à 24 études. Ces modifications comprenaient notamment l'adoption ou l'abandon d'un médicament antiépileptique spécifique, d'un régime cétoène ou d'un projet de chirurgie de l'épilepsie à la suite de l'identification d'un variant génétique particulier (Sheidley *et al.*, 2022).

Selon les données de 30 études, Feng et ses collaborateurs (2025) ont estimé qu'environ 62 % (233/378) des personnes qui présentaient des variants pathogéniques ou probablement pathogéniques pourraient bénéficier d'un traitement ciblé de l'épilepsie.

Le diagnostic moléculaire peut aussi renseigner sur le risque d'épilepsie pharmacorésistante, de troubles du développement ou de mort subite en raison d'un variant pathogénique spécifique (Feng *et al.*, 2025; Sheidley *et al.*, 2022).

2.2.2 Effets du diagnostic moléculaire sur d'autres paramètres d'utilité clinique

Selon la revue systématique de Sheidley et ses collaborateurs (2022), le diagnostic moléculaire permettrait de mettre fin à l'errance diagnostique. Certaines publications retenues mentionnent également que les résultats des tests génétiques permettent d'orienter le conseil génétique, y compris la planification familiale (Feng *et al.*, 2025; Sheidley *et al.*, 2022).

Certains cliniciens consultés ont mentionné la possibilité de rediriger les personnes vers d'autres spécialités médicales (p. ex. la cardiologie, la médecine métabolique ou la néphrologie) à la suite des résultats des tests génétiques.

Selon les lignes directrices de l'Ontario sur l'épilepsie, le diagnostic génétique est important pour les familles qui font face à une recherche infructueuse d'étiologie. Il pourrait leur procurer de la tranquillité psychologique en réduisant le sentiment de culpabilité (OEG, 2020).

3 DIMENSION ORGANISATIONNELLE

En résumé

- Le laboratoire demandeur propose un temps de réponse de moins de 90 jours calendaires suivant la réception des prélèvements pour les cas non urgents et de 28 jours pour les cas urgents.
- Au Québec, il existe un enjeu de disponibilité des ressources en génétique médicale, en professionnels de laboratoire et en conseil génétique.
- Certains guides de pratique et les cliniciens consultés soulignent l'importance d'un suivi médical multidisciplinaire par des généticiens et des neurologues épileptologues associé au recours aux tests génétiques en contexte clinique.

3.1 Éléments à considérer pour l'implantation

Divers aspects devraient être pris en considération pour favoriser le déploiement optimal d'une analyse génétique par SNG afin de préciser l'étiologie de l'épilepsie avec ou sans troubles neurodéveloppementaux.

3.1.1 Disponibilité des ressources et impacts sur les interventions subséquentes

Les consultations menées dans le cadre du présent projet, ainsi que pour d'autres travaux similaires de l'INESSS (2023) ont mis en évidence le manque de ressources en génétique médicale, en professionnels de laboratoire et en conseil génétique au Québec. La pénurie de main-d'œuvre a été soulignée comme la principale limite organisationnelle au rapatriement des analyses réalisées hors Québec (INESSS, 2023).

Les cliniciens consultés ont mentionné que le rapatriement des panels virtuels de gènes de l'épilepsie avec ou sans troubles neurodéveloppementaux évitera les procédures administratives liées aux demandes d'analyses réalisées hors Québec.

Ils ont également souligné l'importance que le suivi médical soit fait par une équipe multidisciplinaire constituée de généticiens et de neurologues épileptologues. Ce dernier point est cohérent avec les lignes directrices de l'Ontario Genetic Advisory Committee (OGAC). Ce comité recommande de réaliser le test génétique seulement après avoir consulté un épileptologue, un médecin généticien ou un généticien biochimiste clinique (Jain *et al.*, 2019).

3.1.2 Temps de réponse

Le temps de réponse proposé pour l'analyse des panels virtuels et, le cas échéant, pour l'exploration du WES est de moins de 90 jours calendaires suivant la réception des prélèvements au laboratoire. Selon le demandeur, il peut être réduit à 28 jours pour les personnes hospitalisées aux soins intensifs, les personnes enceintes ou en cas

d'urgence clinique. Le temps de réponse pour des analyses génétiques effectuées à partir du WGS n'a pas été considéré, puisqu'il n'est pas disponible actuellement en génétique médicale.

Comme mentionné précédemment, la capacité actuelle des laboratoires désignés pour faire ces analyses demeure limitée. Les demandes d'analyses provenant des établissements de santé disposant d'un laboratoire désigné sont priorisées. Les analyses qui ne peuvent être réalisées dans des temps cliniquement opportuns, ainsi que celles provenant d'autres établissements, peuvent être envoyées à l'extérieur de la province.

Selon certains cliniciens consultés, le temps de réponse pour les tests effectués hors Québec est d'environ quatre à six semaines. Cela est similaire au temps de réponse proposé pour les cas urgents. Ils sont d'avis qu'un temps de réponse de moins de trois mois est acceptable pour les cas moins urgents.

Certains cliniciens ont souligné que les familles sont généralement contactées à la réception des résultats pour organiser un rendez-vous en personne ou par téléconsultation en génétique médicale. Ils précisent que la priorité est accordée aux cas urgents, notamment ceux des enfants durant leur première année de vie. Ils mentionnent qu'il pourrait exister de longs délais d'attente pour les cas non urgents.

4 DIMENSION SOCIOCULTURELLE

En résumé

- Certaines sociétés savantes sont d'avis que les tests génétiques ne devraient pas être effectués chez toutes les personnes atteintes d'épilepsie. Elles recommandent d'identifier les populations qui présentent un risque élevé de troubles génétiques, tels que les cas d'épilepsie précoce, d'encéphalopathie épileptique développementale, des comorbidités neurodéveloppementales et des antécédents familiaux d'épilepsie, entre autres.
- L'épilepsie est une maladie qui peut générer des défis psychosociaux chez les personnes atteintes et leur entourage.
- Les analyses génétiques sont associées à des considérations éthiques et légales qui sont liées, entre autres, à la confidentialité des données, à la protection des renseignements personnels, au consentement éclairé et à la discrimination génétique.

4.1 Position des organisations d'intérêt

Six documents de synthèse portant sur l'utilisation des tests génétiques en contexte d'épilepsie ont été retenus ([Tableau 5](#)). Ils proviennent de trois agences réglementaires, de deux associations professionnelles et d'un groupe de cliniciens (Jain et al., 2019; Lado et al., 2024; NICE, 2025; OEG, 2020; Smith et al., 2023; Zuberi et al., 2022). La qualité méthodologique de ces documents a été jugée de bonne à faible (Annexe F, tableau F-3 du document *Annexes complémentaires*).

Les principales positions sur les modalités d'utilisation des tests génétiques portent sur l'identification de l'étiologie de la maladie, la précision du diagnostic et du pronostic, l'optimisation du parcours de soins, l'évaluation préchirurgicale, l'orientation du conseil génétique et la planification familiale. Certaines de ces organisations soulignent aussi l'importance d'un suivi médical multidisciplinaire ([Tableau 5](#)).

Tableau 5 Recommandations et positions d'agences gouvernementales, d'associations professionnelles et de sociétés savantes concernant l'utilisation du SNG chez les personnes atteintes d'épilepsie

Organisation, pays (références)	Résumé des recommandations ou positions
Autorités de santé et agences gouvernementales	
NICE Royaume-Uni (NICE, 2025)	<p>Le WGS pourrait être offert aux personnes atteintes d'une épilepsie d'étiologie inconnue dans les contextes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfants âgés de moins de 2 ans; ▪ Enfants âgés de 2 à 3 ans au début de l'épilepsie, qui ont des particularités cliniques suggérant un syndrome d'épilepsie génétique (p. ex. syndrome de Dravet) ou présentent des critères cliniques additionnels tels que : <ul style="list-style-type: none"> - trouble de l'apprentissage; - trouble du spectre de l'autisme; - anomalie structurelle (p. ex. dimorphisme, malformation congénitale); - déclin cognitif ou de la mémoire inexplicé.
CCSO, EITF, OBI, PNO Canada (OEG, 2020)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chaque panel de gènes devrait reposer sur des preuves scientifiques et tenir compte de diverses indications cliniques afin de réduire la probabilité de générer des résultats incertains ou secondaires. ▪ Le conseil génétique devrait être envisagé dans le cadre familial, notamment au sein d'un couple si un des partenaires a reçu un diagnostic d'épilepsie, en particulier s'il s'agit d'une épilepsie d'étiologie génétique ou en présence d'antécédents familiaux d'épilepsie.
OGAC Canada (Jain <i>et al.</i> , 2019)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les tests génétiques par SNG devraient être utilisés dans les cas suivants : <ul style="list-style-type: none"> - PMG : phénotype clinique avec hétérogénéité génétique; - WES : syndrome d'épilepsie non défini, test réflexe; - WGS : disponible uniquement dans un contexte de recherche, test réflexe. ▪ Le syndrome de Dravet est un exemple applicable à l'utilisation des tests génétiques, notamment le PMG et le WES.
Société savante	
ILAE International (Zuberi <i>et al.</i> , 2022)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chez les personnes atteintes du syndrome des spasmes épileptiques infantiles (SSEI), le test génétique devrait être envisagé : <ul style="list-style-type: none"> - lorsque l'étiologie demeure inconnue après l'examen clinique ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM); - chez les personnes qui présentent des anomalies structurales du cerveau présumées d'origine génétique. ▪ Il peut être utile, pour la qualité du rapport de l'analyse génétique, de souligner les caractéristiques phénotypiques associées à des gènes spécifiques, le cas échéant. ▪ Le test génétique est recommandé chez les personnes atteintes du syndrome de Dravet à tout âge, y compris les adultes chez qui la maladie est soupçonnée.

Organisation, pays (références)	Résumé des recommandations ou positions
Associations et ordres professionnels	
NSGC États-Unis (Smith <i>et al.</i> , 2023) *	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Le test génétique n'est pas recommandé chez tous les patients atteints de l'épilepsie. Un comité pluridisciplinaire de cliniciens responsable de ces recommandations a privilégié les situations les plus susceptibles d'avoir un résultat positif. Il s'agit notamment des patients qui présentent une EED ou des comorbidités neurodéveloppementales. ▪ Il est fortement recommandé qu'un test multigénique complet, tel que le séquençage d'un panel multigénique, de l'exome (WES) ou du génome (WGS), soit utilisé comme test de première intention chez les personnes dont l'épilepsie est inexplicée. ▪ Il est recommandé de privilégier l'utilisation du WES et du WGS plutôt que du panel multigénique.
NAEC États-Unis (Lado <i>et al.</i> , 2024)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chaque centre spécialisé en épilepsie devrait avoir un protocole établi pour sélectionner les personnes les plus susceptibles de bénéficier d'un test génétique, même si leurs crises sont bien contrôlées. <ul style="list-style-type: none"> - Les protocoles devraient permettre d'identifier les populations qui présentent un risque plus élevé de troubles génétiques, y compris les cas d'épilepsie précoce, les encéphalopathies épileptiques et développementales, les comorbidités neurodéveloppementales et les antécédents familiaux d'épilepsie. ▪ Les centres spécialisés en épilepsie devraient proposer des tests génétiques lorsqu'un diagnostic doit être établi chez les personnes atteintes d'une épilepsie pharmacorésistante d'étiologie inconnue. Dans le cas d'une évaluation des personnes candidates à une chirurgie de l'épilepsie, des tests génétiques pourraient aussi être pratiqués.

Sigles et acronymes : CCSO : Critical Care Services Ontario; EITF : Epilepsy Implementation Task Force; EED : encéphalopathie épileptique et développementale; ILAE : International League Against Epilepsy; IRM : imagerie par résonance magnétique; NAEC : National Association of Epilepsy Centers; NICE : National Institute for Health and Care Excellence; NSGC : National Society of Genetic Counselors; OBI : Ontario Brain Institute; OEG : Ontario Epilepsy Guidelines; OGAC : Ontario Genetics Advisory Committee; PMG : panel multigénique; PNO : Provincial Neurosurgery Ontario; SNG : séquençage de nouvelle génération; WES : séquençage de l'exome entier (de l'anglais *whole exome sequencing*); WGS : séquençage du génome entier (de l'anglais *whole genome sequencing*).

* Ces lignes directrices de la National Society of Genetic Counselor (NSGC) ont été approuvées par l'American Epilepsy Society (AES).

4.2 Contexte social

L'Agence de la santé publique du Canada souligne le caractère invalidant de l'épilepsie non seulement pour les personnes atteintes, mais aussi pour leur famille et leur entourage (Agence de la santé publique du Canada, 2024). En effet, en plus des crises, cette maladie est également associée à des défis psychosociaux. Les personnes atteintes et la famille sont généralement favorables à l'accompagnement par un travailleur social, notamment pour les aider à naviguer à travers les ressources disponibles. Les associations de personnes atteintes d'épilepsie ont pour mission, notamment, de prodiguer des conseils pour mieux gérer l'anxiété, la dépression et le stress, et relever les autres défis liés à cette maladie (OEG, 2020).

L'utilisation de tests génétiques chez les personnes atteintes d'épilepsie peut soulever des inquiétudes chez les parents, entre autres si elle confirme la présence d'une maladie héréditaire (NICE, 2025) Le fait d'être informés de la présence de variants génétiques responsables d'un syndrome épileptique chez leur enfant peut avoir un impact psychologique important sur les parents. Ils pourraient être bouleversés par le diagnostic d'une nouvelle maladie héréditaire au sein de leur famille (Smith *et al.*, 2023).

4.3 Enjeux éthiques et légaux

Selon une veille stratégique de l'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.

D'après des cliniciens consultés, l'un des principaux enjeux est la découverte de variants de signification incertaine et dont la conséquence clinique est inconnue. Les étapes du consentement éclairé, réalisées pour toute analyse génétique, abordent toutefois cet enjeu. Le choix d'être informé ou non de ce type de résultat appartient à la personne atteinte (ou à ses répondants en contexte pédiatrique).

Certains cliniciens ont mentionné que l'analyse du WES en trio n'est pas toujours possible en raison de la non-disponibilité de certains parents. En outre, le délai d'obtention des échantillons parentaux pour l'analyse en trio peut retarder la réalisation du test. Selon eux, une analyse en duo ou en *singleton* devrait être envisagée dans ces contextes.

5 DIMENSION ÉCONOMIQUE

En résumé

- Dans le contexte québécois, l'efficacité du séquençage pangénomique pour établir le diagnostic moléculaire de l'épilepsie, avec ou sans troubles neurodéveloppementaux, est incertaine.
- Le rapatriement au Québec des analyses réalisées à l'extérieur de la province pourrait engendrer des économies de 321 200 \$ (de 289 000 \$ à 354 000 \$) si elles sont faites à partir du WES ou des économies de 68 000 \$ (de 61 000 \$ à 75 000 \$) dans le cas du WGS. Cette incidence budgétaire ne tient pas compte des coûts des licences et de l'archivage des données ni de ceux associés à la conservation des échantillons ou des ADN résiduels.

Du point de vue économique, une revue rapide de la documentation scientifique ainsi qu'une analyse critique des publications pertinentes ont été réalisées. Étant donné le mandat reçu du MSSS, la modélisation de l'efficacité n'a pas été effectuée par l'INESSS. Enfin, une analyse d'impact budgétaire est présentée.

Bien que le WGS ne soit actuellement pas disponible en génétique médicale 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 Revue de la littérature portant sur l'efficacité du WES pour établir le diagnostic moléculaire de l'épilepsie

Quatre études économiques recensées ont évalué l'efficacité de différentes stratégies génétiques pour établir le diagnostic de l'épilepsie avec comorbidités ou d'étiologie inconnue, en particulier chez les enfants et les nourrissons (Howell *et al.*, 2018; Palmer *et al.*, 2018; Sanchez Fernandez *et al.*, 2019; Varesio *et al.*, 2021). Ces études ont exploré des approches comprenant le séquençage du WES (précoce, réflexe ou en trio). Les comparateurs analysés étaient des parcours diagnostiques standards comprenant les examens métaboliques, l'imagerie, l'électroencéphalogramme et les panels génétiques ciblés. Toutes les études étaient des analyses coût-efficacité selon la perspective du système de santé (public ou régional), avec des horizons temporels limités à la phase diagnostique. Aucun taux d'actualisation n'a été appliqué.

Les principales caractéristiques et les résultats des études économiques retenues sont présentés à l'annexe I du document *Annexes complémentaires*. L'évaluation de leur qualité méthodologique est présentée au tableau F-2 de l'annexe F du document *Annexes complémentaires*.

Les résultats de ces quatre études démontrent que le WES, qu'il soit en solo, réflexe ou en trio, est cliniquement plus performant et plus efficient que les parcours diagnostiques standards :

- le rendement diagnostique du WES varie de 37,5 % à 53 %, ce qui est supérieur à celui des parcours diagnostiques standards qui varie de 6 à 23 %;
- le coût du diagnostic par WES est plus bas, allant de 3 164 \$ à 21 170 \$ CAD (2025), contre 23 923 \$ à 194 919 \$ CAD (2025) pour les parcours diagnostiques standards, selon le moment et le type de stratégie employée.

Les études retenues présentent une bonne qualité méthodologique. Les principales limites concernent l'horizon temporel restreint à la phase diagnostique, ce qui empêche l'évaluation des coûts et des avantages à long terme ainsi que la validité externe. Bien que certains systèmes de santé examinés dans les études (Australie et Italie) partagent plusieurs caractéristiques (financement public, accès universel) similaires à celles du système de santé québécois, leurs résultats sont difficilement généralisables et transférables. Certains paramètres importants, qui varient de façon significative d'un système de santé à l'autre, pourraient en effet être différents de ceux du contexte québécois. Il s'agit des parcours de soins, des coûts associés aux tests, au diagnostic et au suivi médical à la suite d'un diagnostic positif.

5.2 Coûts des analyses par SNG pour établir le diagnostic de l'épilepsie au Québec

Au Québec, un code correspondant au séquençage de l'exome germlinal pour l'examen des maladies génétiques est inscrit au *Répertoire* (code 75020). Dans le contexte de l'épilepsie avec ou sans troubles neurodéveloppementaux, le séquençage de l'exome permet l'analyse de panels virtuels. Sa valeur pondérée (technique seulement) est de 412, et elle repose sur le séquençage de 64 échantillons sur une *flowcell*² S2 du NovaSeq 6000. Un code correspondant à l'interprétation d'un panel virtuel ciblé de 501 gènes et plus, analysé à partir des données de séquençage de l'exome, est également inscrit au *Répertoire* (code 55424) et sa VP est de 456. La valeur pondérée totale de l'analyse du panel virtuel de gènes associés à l'épilepsie isolée (environ 600 gènes) ou aux troubles neurodéveloppementaux (environ 1 700 gènes, y compris ceux de l'épilepsie) est donc de 868. La réalisation du panel de gènes associés à l'épilepsie seule n'est toutefois pas amorcée. Celle du panel des troubles neurodéveloppementaux est en partie réalisée dans les laboratoires désignés. Le reste est fait hors Québec.

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 VP de

² Une *flowcell* (parfois traduit par cellule de flux) est une lame de verre creuse comportant un ou plusieurs canaux (*lanes*), revêtus 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).

l'interprétation de 456, la valeur pondérée totale de l'analyse à partir des données du séquençage du génome serait de 1 193.

Des analyses génétiques par panels ciblés ou par panels virtuels, réalisées à partir de séquençage pangénomique, sont donc envoyées hors Québec pour établir le diagnostic de l'épilepsie avec ou sans troubles neurodéveloppementaux. En effet, 372 et 321 analyses faisant mention de l'épilepsie ont été répertoriées dans les envois en dehors de la province en 2022-2023 et 2023-2024, respectivement. Le coût moyen par analyse était de 1 284 \$, soit 1 167 \$ pour la technique et l'interprétation et 117 \$ pour le transport. À noter que ces extractions présentent des limites. En effet, elles ne permettent pas de déterminer le nombre d'analyses avec mention de troubles neurodéveloppementaux qui auraient été réalisées pour des cas d'épilepsie. Toutefois, ces analyses ont été retenues dans le rapport sur le panel des troubles neurodéveloppementaux (INESSS, 2023).

5.3 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 à l'épilepsie avec ou sans trouble neurodéveloppemental évalués 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* où les analyses continueraient d'être envoyées et réalisées hors Québec;
- nouveau scénario : les analyses sont rapatriées au Québec et deux options sont considérées : panels virtuels analysés à partir des données de l'exome (WES) ou du génome (WGS).

L'analyse est alimentée par les données provenant de diverses sources, notamment les données clinico-administratives et la consultation de cliniciens et autres professionnels engagés dans la prescription ou la réalisation de ces analyses et le suivi médical des personnes atteintes d'épilepsie.

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, il est anticipé que 346 analyses par SNG destinées à établir le diagnostic de l'épilepsie, avec ou sans troubles neurodéveloppementaux, seraient réalisées pour chacune des trois prochaines années. Il est attendu que 50 %, 75 % et 100 % des analyses seraient rapatriées au Québec à chacune des trois prochaines années, respectivement;
- selon cette base de données, les analyses réalisées à l'extérieur du Québec coûtent en moyenne 1 284 \$ chacune;

- la VP de l'analyse des panels virtuels de gènes associés à l'épilepsie avec ou sans troubles neurodéveloppementaux et réalisée à partir du WES est de 868. Celle réalisée à partir du WGS serait de 1 193;
- advenant le rapatriement des analyses, la valeur pondérée prise en considération pour les coûts de transport serait celle correspondant aux envois entre les laboratoires de deux grappes différentes, soit de 4,4 (code 70002 au *Répertoire*) appliquée à 80 % des analyses.

Par ailleurs, les coûts associés à la conservation des échantillons cliniques ou des ADN résiduels n'ont pas été évalués. Également, les coûts liés aux outils et licences de bio-informatique ainsi qu'à la gestion et à l'archivage des données de séquençage n'ont pas été évalués étant donné que les infrastructures à mobiliser pour les activités du RQDM ne sont pas encore déterminées. Ces coûts devront toutefois être pris en considération lorsque les infrastructures seront définies, puisqu'ils ont le potentiel d'engendrer un impact financier significatif en fonction, entre autres, de l'approche analytique préconisée et de la quantité de données générées par analyse.

La capacité accrue du WGS à détecter les variants de nombres de copies, les variants structuraux et les régions répétées nécessite également l'utilisation d'outils bio-informatiques supplémentaires dont les coûts devront être considérés.

Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire pour l'analyse de panels virtuels à partir des données de l'exome (WES) ou du génome (WGS) sont présentés aux tableaux [6](#) et [7](#), respectivement.

Tableau 6 Impact budgétaire du rapatriement des analyses pour établir le diagnostic moléculaire de l'épilepsie, avec ou sans troubles neurodéveloppementaux, réalisé à partir du WES

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario <i>statu quo</i> : envoi des analyses hors Québec				
Nombre d'analyses	346	346	346	1 038
Coûts totaux	444 344 \$	444 344 \$	444 344 \$	1 333 031 \$
Rapatriement des analyses et panels virtuels via le WES				
Nombre d'analyses réalisées au Québec	173	260	346	779
Impact brut - Coûts des analyses faites au Québec	150 773 \$	226 159 \$	301 546 \$	678 478 \$
Coûts totaux**	372 945 \$	337 245 \$	301 546 \$	1 011 736 \$
Impact net†	- 71 399 \$	- 107 098 \$	- 142 798 \$	- 321 295 \$
Analyses de sensibilité†	Sur 3 ans, économies les plus faibles			- 288 794 \$
	Sur 3 ans, économies les plus élevées			- 353 796 \$

Sigles et acronymes : WES : séquençage de l'exome (de l'anglais *whole exome sequencing*).

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

** Ces coûts incluent ceux des envois hors Québec non rapatriés.

† 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'analyse de panels virtuels à partir du WGS dans le contexte de l'épilepsie, avec ou sans troubles neurodéveloppementaux, pourrait engendrer des économies de 321 300 \$ au cours des trois premières années suivant le rapatriement de ces analyses. Les analyses de sensibilité montrent que ces économies pourraient varier de 289 000 \$ à 354 000 \$.

Tableau 7 Impact budgétaire du rapatriement des analyses pour établir le diagnostic moléculaire de l'épilepsie, réalisé à partir du WGS

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario <i>statu quo</i> : envoi des analyses hors Québec				
Nombre d'analyses	346	346	346	1 038
Coûts totaux	444 344 \$	444 344 \$	444 344 \$	1 333 031 \$
Rapatriement des analyses et panels virtuels via le WGS				
Nombre d'analyses réalisées au Québec	173	260	346	779
Impact brut - Coûts des analyses faites au Québec	206 998 \$	310 497 \$	413 996 \$	931 491 \$
Coûts totaux**	429 170 \$	421 583 \$	413 996 \$	1 264 749 \$
Impact net [†]	- 15 174 \$	- 22 761 \$	- 30 348 \$	- 68 282 \$
Analyses de sensibilité [†]	Sur 3 ans, économies les plus faibles			- 61 375 \$
	Sur 3 ans, économies les plus élevées			- 75 189 \$

Sigles et acronymes : WGS : séquençage du génome (de l'anglais *whole genome sequencing*); SNG : séquençage de nouvelle génération.

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

** Ces coûts incluent ceux des envois hors Québec non rapatriés.

† 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'analyse de panels virtuels à partir du WGS dans le contexte de l'épilepsie, avec ou sans troubles neurodéveloppementaux, pourrait engendrer des économies de 68 000 \$ au cours des 3 premières années suivant le rapatriement de ces analyses. Les analyses de sensibilité montrent que ces économies pourraient varier de 61 000 \$ à 75 000 \$.

CONCLUSION

Cet état des connaissances vise à éclairer le MSSS dans sa démarche de rapatriement des analyses génétiques par SNG pour établir le diagnostic moléculaire de l'épilepsie avec ou sans troubles neurodéveloppementaux. Il met en lumière les principaux enjeux cliniques, organisationnels et économiques associés à l'implantation de ces analyses au Québec.

L'algorithme clinique proposé par un groupe de travail du RQDM est cohérent avec les recommandations de certaines sociétés savantes d'effectuer les analyses génétiques pour les personnes qui présentent un risque élevé d'épilepsie d'étiologie génétique. Ces personnes sont atteintes d'encéphalopathie épileptique et développementale, de syndromes de spasmes épileptiques infantiles, de comorbidités neurodéveloppementales, de pharmacorésistance et d'anomalies structurelles du cerveau, entre autres. Cela est également appuyé par les données rapportées dans la littérature sur le rendement diagnostique de ces analyses en contexte d'épilepsie.

Bien que les résultats de la revue de la littérature économique suggèrent que le recours au séquençage pangénomique pour établir le diagnostic moléculaire de l'épilepsie serait efficient, leur transférabilité au contexte québécois demeure incertaine. De plus, des incertitudes subsistent quant aux économies potentielles associées au rapatriement de ces analyses.

Enfin, des préoccupations ont été soulevées, notamment en ce qui concerne l'organisation des services cliniques de SNG au Québec, les ressources disponibles en génétique médicale et la capacité actuelle des laboratoires de biologie moléculaire à soutenir ce rapatriement. Ces éléments devront être pris en considération pour assurer le déploiement optimal des panels virtuels de gènes associés à l'épilepsie avec ou sans troubles neurodéveloppementaux.

RÉFÉRENCES

- Agence de la santé publique du Canada. (2024). *L'épilepsie au Canada*.
- Association Québécoise de l'Épilepsie. (2024). *À propos de l'épilepsie*.
- Bayat, A., Bayat, M., Rubboli, G. et Moller, R. S. (2021). Epilepsy Syndromes in the First Year of Life and Usefulness of Genetic Testing for Precision Therapy. *Genes*, 12(7), 08. <https://doi.org/10.3390/genes12071051>
- Butler, K. M., da Silva, C., Alexander, J. J., Hegde, M. et Escayg, A. (2017). Diagnostic Yield From 339 Epilepsy Patients Screened on a Clinical Gene Panel. *Pediatric Neurology*, 77, 61-66. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.09.003>
- Chang, Y. M., Huang, Y. T. et Lai, P. C. (2025). Genetic testing for diagnosing neurodevelopmental disorders and epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*, 14(1), 155. <https://doi.org/10.1186/s13643-025-02896-y>
- Deeks, J. J., Higgins, J.P.T., Altman, D.G., McKenzie, J.E., Veroniki, A.A. (2024) Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses [last updated November 2024]. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5*. *Cochrane*, article.
- Devinsky, O., Vezzani, A., O'Brien, T. J., Jette, N., Scheffer, I. E., de Curtis, M. et Perucca, P. (2018). Epilepsy. *Nature Reviews. Disease Primers*, 4, 18024. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.24>
- DiStefano, M. T., Goehring, S., Babb, L., Alkuraya, F. S., Amberger, J., Amin, M., Austin-Tse, C., Balzotti, M., Berg, J. S., Birney, E., Bocchini, C., Bruford, E. A., Coffey, A. J., Collins, H., Cunningham, F., Daugherty, L. C., Einhorn, Y., Firth, H. V., Fitzpatrick, D. R., . . . Rehm, H. L. (2022). The Gene Curation Coalition: A global effort to harmonize gene-disease evidence resources. *Genetics in Medicine*, 24(8), 1732-1742. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.04.017>
- Dunn, P., Albury, C. L., Maksemous, N., Benton, M. C., Sutherland, H. G., Smith, R. A., Haupt, L. M. et Griffiths, L. R. (2018). Next Generation Sequencing Methods for Diagnosis of Epilepsy Syndromes. *Frontiers in Genetics*, 9, 20. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00020>
- Dyment, D. A., Prasad, A. N., Boycott, K. M., Ediae, G. U., Hartley, T., Hassan, A., Muir, K. E., Potter, M., Boisse Lomax, L., Jarinova, O., Sadikovic, B., Stavropoulos, D. J. et Snead, O. C. (2020). Implementation of Epilepsy Multigene Panel Testing in Ontario, Canada. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 47(1), 61-68. <https://doi.org/10.1017/cjn.2019.304>
- Feng, X., Yang, J., Chen, N., Li, S. et Li, T. (2025). Diagnostic yields of genetic testing and related benefits in infantile epileptic spasms syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Seizure*, 124, 18-24. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2024.11.014>
- Fisher, R. S. (2015). Redefining epilepsy. *Current Opinion in Neurology*, 28(2), 130-135. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000174>

- Genomics England. (2025). *Early onset or syndromic epilepsy (Version 8.18)*.
- Haute autorité de santé. (2014). *Guide Méthodologique: Test compagnon associé à une thérapie ciblée: définitions et méthode d'évaluation*. . https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide_meth_court_test_cpagnon_vd.pdf
- Howell, K. B., Eggers, S., Dalziel, K., Riseley, J., Mandelstam, S., Myers, C. T., McMahon, J. M., Schneider, A., Carvill, G. L., Mefford, H. C., Scheffer, I. E. et Harvey, A. S. (2018). A population-based cost-effectiveness study of early genetic testing in severe epilepsies of infancy. *Epilepsia*, 59(6), 1177-1187. <https://doi.org/10.1111/epi.14087>
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. (2023). *Panels de la déficience intellectuelle et du retard global du développement par séquençage de nouvelle génération : rapport d'évaluation sur le rapatriement d'une analyse réalisée hors Québec* (publication n° 9782550939603). <http://collections.banq.qc.ca/ark:/52327/4619927>
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. (2024a). *La médecine génomique dans les systèmes de santé: enjeux et opportunités*.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. (2024b). *Principes et critères permettant de baliser le recours au séquençage pangénomique par rapport au séquençage ciblé d'un nombre limité de gènes pour la recherche de variants germinaux*.
- Jain, P., Andrade, D., Donner, E., Dyment, D., Prasad, A. N., Goobie, S., Boycott, K., Lines, M. et Snead, O. C. (2019). Development of Criteria for Epilepsy Genetic Testing in Ontario, Canada. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 46(1), 7-13. <https://doi.org/10.1017/cjn.2018.341>
- Kanner, A. M., Ashman, E., Gloss, D., Harden, C., Bourgeois, B., Bautista, J. F., Abou-Khalil, B., Burakgazi-Dalkilic, E., Llanas Park, E., Stern, J., Hirtz, D., Nespeca, M., Gidal, B., Faught, E. et French, J. (2018). Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 91(2), 74-81. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005755>
- Lado, F. A., Ahrens, S. M., Riker, E., Muh, C. R., Richardson, R. M., Gray, J., Small, B., Lewis, S. Z., Schofield, T. J., Clarke, D. F., Hopp, J. L., Lee, R. R., Salpekar, J. A. et Arnold, S. T. (2024). Guidelines for Specialized Epilepsy Centers: Executive Summary of the Report of the National Association of Epilepsy Centers Guideline Panel. *Neurology*, 102(4), e208087. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000208087>
- McKenzie, K. C., Hahn, C. D. et Friedman, J. N. (2021). Emergency management of the paediatric patient with convulsive status epilepticus. *Paediatr Child Health*, 26(1), 50-66. <https://doi.org/10.1093/pch/pxaa127>

- National Institute for Health and Care Excellence. (2022a). Effectiveness of genetic testing in determining the aetiology of epilepsy: Epilepsies in children, young people and adults: Evidence review C. *National Institute for Health and Care Excellence*, 04, 04.
<https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medp&AN=36395295>
- National Institute for Health and Care Excellence. (2022b). Epilepsies in children, young people and adults [c] Effectiveness of genetic testing in determining the aetiology of epilepsy.
- National Institute for Health and Care Excellence. (2025). Epilepsies in children young people and adults.
- Ontario Epilepsy guidelines. (2020). *Provincial guidelines for the management of epilepsy in adults and children*.
- Palmer, E. E., Schofield, D., Shrestha, R., Kandula, T., Macintosh, R., Lawson, J. A., Andrews, I., Sampaio, H., Johnson, A. M., Farrar, M. A., Cardamone, M., Mowat, D., Elakis, G., Lo, W., Zhu, Y., Ying, K., Morris, P., Tao, J., Dias, K. R., . . . Sachdev, R. K. (2018). Integrating exome sequencing into a diagnostic pathway for epileptic encephalopathy: Evidence of clinical utility and cost effectiveness. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 6(2), 186-199.
<https://doi.org/10.1002/mgg3.355>
- Piro, R. M. (2020). *Chapter 7 - Sequencing technologies for epigenetics: From basics to applications*. (vol. Volume 16).
- Poke, G., Stanley, J., Scheffer, I. E. et Sadleir, L. G. (2023). Epidemiology of Developmental and Epileptic Encephalopathy and of Intellectual Disability and Epilepsy in Children. *Neurology*, 100(13), e1363-e1375.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000206758>
- Sanchez Fernandez, I., Loddenkemper, T., Gainza-Lein, M., Sheidley, B. R. et Poduri, A. (2019). Diagnostic yield of genetic tests in epilepsy: A meta-analysis and cost-effectiveness study. *Neurology*, 92(5), e418-e428.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006850>
- Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W., Moshe, S. L., Nordli, D. R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y. H. et Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512-521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
- Sheidley, B. R., Malinowski, J., Bergner, A. L., Bier, L., Gloss, D. S., Mu, W., Mulhern, M. M., Partack, E. J. et Poduri, A. (2022). Genetic testing for the epilepsies: A systematic review. *Epilepsia*, 63(2), 375-387. <https://doi.org/10.1111/epi.17141>
- Smith, L., Malinowski, J., Ceulemans, S., Peck, K., Walton, N., Sheidley, B. R. et Lippa, N. (2023). Genetic testing and counseling for the unexplained epilepsies: An evidence-based practice guideline of the National Society of Genetic Counselors. *Journal of Genetic Counseling*, 32(2), 266-280. <https://doi.org/10.1002/jgc4.1646>

- Stefanski, A., Calle-Lopez, Y., Leu, C., Perez-Palma, E., Pestana-Knight, E. et Lal, D. (2021). Clinical sequencing yield in epilepsy, autism spectrum disorder, and intellectual disability: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 62(1), 143-151. <https://doi.org/10.1111/epi.16755>
- Tan, T. Y., Lunke, S., Chong, B., Phelan, D., Fanjul-Fernandez, M., Marum, J. E., Kumar, V. S., Stark, Z., Yeung, A., Brown, N. J., Stutterd, C., Delatycki, M. B., Sadedin, S., Martyn, M., Goranitis, I., Thorne, N., Gaff, C. L. et White, S. M. (2019). A head-to-head evaluation of the diagnostic efficacy and costs of trio versus singleton exome sequencing analysis. *European Journal of Human Genetics*, 27(12), 1791-1799. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0471-9>
- Varesio, C., Gana, S., Asaro, A., Ballante, E., Cabini, R. F., Tartara, E., Bagnaschi, M., Pasca, L., Valente, M., Orcesi, S., Cereda, C., Veggiotti, P., Borgatti, R., Valente, E. M. et De Giorgis, V. (2021). Diagnostic Yield and Cost-Effectiveness of "Dynamic" Exome Analysis in Epilepsy with Neurodevelopmental Disorders: A Tertiary-Center Experience in Northern Italy. *Diagnostics*, 11(6), 25. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11060948>
- Zuberi, S. M., Wirrell, E., Yozawitz, E., Wilmshurst, J. M., Specchio, N., Riney, K., Pressler, R., Auvin, S., Samia, P., Hirsch, E., Galicchio, S., Triki, C., Snead, O. C., Wiebe, S., Cross, J. H., Tinuper, P., Scheffer, I. E., Perucca, E., Moshe, S. L. et Nabbout, R. (2022). ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 63(6), 1349-1397. <https://doi.org/10.1111/epi.17239>

*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

