

Utilisation du prélèvement de cellules buccales comme source de matériel génétique

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

Utilisation du prélèvement de cellules buccales comme source de matériel génétique

Rédaction

Louis-Philippe Bergeron-Sandoval
Chantale Provost
Léon Nshimyumukiza

Coordination scientifique

Catherine Gravel
Laurence Giroux

Direction

Mélanie Caron
Mélanie Martin

Le présent produit de connaissance a été présenté au Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 28 novembre 2024.

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

Membres de l'équipe de projet

Auteure et auteurs principaux

Louis-Philippe Bergeron-Sandoval, Ph. D.
Chantale Provost, Ph. D.
Léon Nshimyumukiza, M. Sc., Ph. D.

Coordonnatrices scientifiques

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

Directrice adjointe, volet innovation technologique et biologie médicale et génomique

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, D.E.P., A.E.C.

Équipe de l'édition

Jean Talbot
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de
Littera Plus, révision linguistique
Traductions Alain Gélinas inc., révision
de la traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2025
ISBN 978-2-555-00261-6 (PDF)

Tous droits réservés
© Gouvernement du Québec, 2025

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Utilisation du prélèvement de cellules buccales comme source de matériel génétique. Avis rédigé par Louis-Philippe Bergeron-Sandoval, Chantale Provost et Léon Nshimyumukiza. Québec, Qc : INESSS; 2025. 32 p.

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

Comité consultatif

Pour ce rapport les membres du comité consultatif sont :

D^r Jonathan Beaudoin, cardiologue, Hôpital de Chicoutimi

D^r Martin Bernier, cardiologue, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

M^{me} Karen Canales, conseillère en génétique agréée, Division de génétique médicale, CUSM

D^{re} Audrey Champagne, biochimiste clinique, Service de biologie médicale, CISSS de Chaudière-Appalaches

M^{me} Géraldine Gosse, conseillère en génétique, Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM)

D^r Simon Pierre Guay, médecin généticien, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

M^{me} Josianne Leblanc, conseillère en génétique, Service de biologie moléculaire et génétique médicale, CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean

M^{me} Annie Villeneuve, coordonnatrice intérimaire des services de la biologie médicale, Direction de la biologie médicale Optilab, Grappe Saguenay–Lac-Saint-Jean–Côte-Nord–Nord-du-Québec

Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage

Présidente

D^{re} Ewa Sidorowicz, médecin interniste et gestionnaire DSP retraitée, Centre universitaire de santé McGill, Hôpital général de Montréal

Vice-présidente

D^{re} Madeleine Durand, médecin spécialiste, M. Sc., Service de médecine interne du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, chercheuse au Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, professeure agrégée de clinique, Faculté de médecine de l'Université de Montréal

Membres

D^{re} Stella Brunet, médecin spécialiste en médecine interne générale, professeure d'enseignement clinique au CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

D^{re} Natalie Cormier, médecin de famille, GMF Harricana Amos, chargée d'enseignement clinique à l'Université de Montréal, GMF-U Les Eskers

D^r Benoit Corriveau, médecin spécialiste en santé publique et médecine préventive, Direction régionale de santé publique de Montréal et CHUM

M. Jean-Simon Fortin, conseiller en éthique, Centre d'éthique du CISSS de Laval

M^{me} Steffany Grondin, conseillère en génétique, Centre universitaire de santé McGill – Hôpital général de Montréal

M. Jason Robert Guertin, professeur agrégé, Département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine, Université Laval

M. Philippe Latouche, membre citoyen

D^r Christian Lavallée, médecin spécialiste en maladies infectieuses et microbiologie médicale, directeur médical, grappe Optilab Montréal-CHUM

M. Nicolas Martelin, économiste, chargé de cours et président, Prostperia

M^{me} Kristen Moulton, professionnelle en évaluation et gestion des technologies de la santé

D^r Robert Robitaille, biochimiste clinique, Grappe Optilab Bas-Saint-Laurent–Gaspésie, Hôpital régional de Rimouski

Autres contributions

L'institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien et information clés :

M. Renée Allard, adjoint au directeur, Centre québécois de génomique clinique (CQGC), Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

D^r Benjamin Neveu, biochimiste clinique, Laboratoire de diagnostic moléculaire, Institut de cardiologie de Montréal (ICM)

M^{me} Karine Truchon, directrice clinico-administrative, Direction Optilab Biologie médicale, Grappe Saguenay–Lac-Saint-Jean–Côte-Nord–Nord-du-Québec, CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean, Hôpital de Chicoutimi

Déclaration d'intérêts

M. Renée Allard et le Dr Benjamin Neveu participent aux activités du Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM) et ont procédé à la vérification analytique des trousseaux commerciaux de prélèvement de cellules buccales pour les activités de séquençage du CQGC et de l'ICM, respectivement.

Les autres personnes consultées pour ce rapport déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts ou de rôles.

M. Jason Robert Guertin, membre du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage (CDP-ADD), n'a pas pris part à la délibération en raison de sa participation à un projet de recherche examinant le rôle des nouvelles techniques de dépistage génétique pour les enfants atteints d'anomalies génétiques.

Les auteurs de ce rapport déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de cet avis.

Responsabilité

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

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|-----|
| RÉSUMÉ..... | I |
| SUMMARY..... | IV |
| SIGLES ET ACRONYMES | VII |
| INTRODUCTION | 1 |
| 1 MÉTHODOLOGIE SOMMAIRE | 3 |
| 1.1 Revue de la littérature | 3 |
| 1.2 Analyse économique | 3 |
| 1.3 Démarches participatives | 3 |
| 2 DIMENSION POPULATIONNELLE | 4 |
| 2.1 Description sommaire des maladies génétiques..... | 4 |
| 2.2 Diagnostic d'une maladie génétique..... | 4 |
| 2.3 Brève description de la situation actuelle | 5 |
| 2.4 Besoins de santé et de bien-être non comblés | 6 |
| 2.4.1 Contre-indications aux phlébotomies | 6 |
| 3 DIMENSION CLINIQUE..... | 7 |
| 3.1 Expérience de soins et de services..... | 7 |
| 3.1.1 Acceptabilité et autonomisation..... | 7 |
| 3.2 Validité analytique et clinique | 8 |
| 3.2.1 Qualité du matériel génétique | 8 |
| 3.2.2 Comparaison des résultats de séquençage..... | 10 |
| 4 DIMENSION SOCIOCULTURELLE..... | 13 |
| 4.1 Contexte social | 13 |
| 4.2 Lignes directrices et recommandations sur les sources de matériel génétique..... | 13 |
| 4.3 Aspects éthiques | 14 |
| 5 DIMENSION ORGANISATIONNELLE | 15 |
| 5.1 Trousses de prélèvement de cellules buccales..... | 15 |
| 5.1.1 Aspects environnementaux | 15 |
| 5.2 Logistique et trajectoire des échantillons | 16 |
| 5.2.1 Prélèvement à domicile | 16 |
| 5.2.2 Stabilité et conservation | 16 |
| 5.3 Ressources humaines et matérielles | 17 |
| 5.3.1 Ressources de laboratoire | 17 |
| 5.3.2 Ressources humaines | 17 |
| 6 DIMENSION ÉCONOMIQUE..... | 19 |
| 6.1 Efficience | 19 |
| 6.1.1 Revue de la documentation scientifique..... | 19 |
| 6.2 Évaluation – INESSS..... | 19 |

| | | |
|-------|--|----|
| 6.2.1 | Devis d'analyse de l'efficience utilisé | 19 |
| 6.2.2 | Résultats de l'analyse de l'efficience..... | 21 |
| 6.3 | Analyse d'impact budgétaire | 23 |
| 6.3.1 | Résultats d'analyse d'impact budgétaire..... | 25 |
| | CONSTATS, INCERTITUDES ET ENJEUX..... | 28 |
| | RÉSUMÉ DE LA DÉLIBÉRATION ET RECOMMANDATION DE L'INESSS..... | 30 |
| | RÉFÉRENCES | 32 |

LISTE DES TABLEAUX

| | | |
|------------|--|----|
| Tableau 1 | Description de la demande d'évaluation..... | 2 |
| Tableau 2 | Étapes du suivi des personnes chez qui on suspecte la présence d'une maladie génétique | 4 |
| Tableau 3 | Nombre d'analyses génétiques réalisées en 2023-2024..... | 5 |
| Tableau 4 | Qualité du matériel génétique selon le type d'échantillon | 8 |
| Tableau 5 | Comparaison des paramètres analytiques de séquençage de l'exome entier selon le type d'échantillon | 10 |
| Tableau 6 | Comparaison des paramètres analytiques de séquençage du génome entier selon le type d'échantillon | 11 |
| Tableau 7 | Intrants d'analyse de minimisation des coûts | 21 |
| Tableau 8 | Scénario1 – Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant le coût du prélèvement de cellules buccales avec une trousse commerciale (supervisé et non supervisé) au prélèvement sanguin en génétique constitutionnelle | 22 |
| Tableau 9 | Scénario 2 – Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant le coût du prélèvement par frottis buccal avec une trousse maison (supervisé et non supervisé) au prélèvement sanguin en génétique constitutionnelle..... | 23 |
| Tableau 10 | Intrants de l'analyse d'impact budgétaire | 24 |
| Tableau 11 | Résultats de l'analyse d'impact budgétaire de l'utilisation du prélèvement par frottis buccal avec une trousse commerciale en génétique constitutionnelle..... | 25 |
| Tableau 12 | Résultats de l'analyse d'impact budgétaire de l'utilisation du prélèvement par frottis buccal avec une trousse maison en génétique constitutionnelle..... | 26 |

RÉSUMÉ

Introduction

Au Québec, les analyses génétiques à visée diagnostique inscrites au *Répertoire québécois et système de mesures des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé *Répertoire*) sont réalisées à partir d'ADN extrait d'échantillons de sang, de biopsies ou de cellules en culture, entre autres. Les cellules buccales ne sont généralement pas utilisées comme source de matériel génétique pour des analyses diagnostiques dans les laboratoires québécois. Elles sont toutefois employées par certains laboratoires hors Québec ainsi que pour des analyses non diagnostiques.

Mandat

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a été mandaté par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) pour évaluer l'utilisation des prélèvements de cellules buccales comme source d'ADN pour les analyses de séquençage de nouvelle génération (SNG), de l'exome (WES), du génome (WGS) et de séquençage Sanger pour établir le diagnostic de maladies génétiques, ainsi que pour la confirmation d'une mutation familiale par technique d'amplification des acides nucléiques (TAAN).

Méthodologie

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

Dimension populationnelle

Les maladies génétiques, souvent rares et héréditaires, résultent d'anomalies des gènes ou des chromosomes et peuvent se manifester à différents stades de la vie. Il existe environ 10 000 types de maladies génétiques qui touchent 10 personnes sur 1 000 dans le monde.

Le suivi des patients pour établir un diagnostic génétique implique une consultation avec un médecin, puis un généticien, suivie d'analyses génétiques après consentement éclairé. Le diagnostic génétique permet d'élaborer un plan de traitement ou de suivi personnalisé.

Certains membres du comité consultatif considèrent que le prélèvement de cellules buccales pourrait être utile chez certaines populations, dont celles où la phlébotomie est déconseillée, les personnes avec des conditions particulières, à mobilité réduite ou résidant dans les régions éloignées.

Dimension clinique

Expérience de soins et de service

Comparativement à la phlébotomie, le prélèvement de cellules buccales est une méthode simple, non effractive et qui peut être appliquée sans assistance médicale.

Selon la littérature et quelques répondants à un sondage de l'INESSS, cette méthode est bien acceptée et souvent favorisée par les usagers, notamment parce que le prélèvement peut être fait à domicile, avec ou sans supervision. Elle pourrait donc améliorer l'expérience de soins et réduire les déplacements pour certains patients, notamment dans le contexte de la recherche de variants familiaux.

Validité analytique et clinique

Les études montrent que la qualité de l'ADN extrait des cellules buccales est inférieure à celle du sang, avec une contamination microbienne plus élevée, sauf chez les nourrissons prématurés. Cependant, cette contamination ne compromet pas significativement le rendement diagnostique. Les résultats de SNG, WGS et WES sont comparables entre les échantillons de sang et de cellules buccales. Aucune étude sur le séquençage Sanger n'a été repérée dans la recherche documentaire. Les données contextuelles suggèrent que les échantillons buccaux répondent aux exigences des TAAN.

Dimension socioculturelle

Le comité consultatif considère que les prélèvements de cellules buccales pourraient être acceptés comme source d'ADN pour diversifier les options pour les patients, malgré certaines préoccupations concernant la qualité et la contamination des prélèvements non supervisés à domicile.

Conformément aux recommandations des sociétés savantes, chaque laboratoire devrait définir et valider les types de prélèvements acceptables pour les analyses offertes.

Dimension organisationnelle

Certains membres du comité consultatif suggèrent que l'utilisation d'une trousse de prélèvement de cellules buccales adaptée aux besoins de la population québécoise serait préférable pour des raisons de logistique, de coût et d'uniformisation des services. Ils proposent d'harmoniser les types d'échantillons et les méthodes de prélèvement acceptées entre les laboratoires qui offrent les mêmes analyses. Advenant son utilisation, le prélèvement de cellules buccales à domicile sans supervision devrait être privilégié pour réduire la pression sur les centres de prélèvement, tout en offrant des options supervisées ou en clinique pour les patients qui ont besoin d'une assistance.

Dimension économique

Efficiences

Une analyse d'efficiences *de novo* avec un devis de minimisation des coûts a été réalisée dans la perspective du système de soins québécois. Les résultats de cette analyse montrent que l'efficiences du prélèvement de cellules buccales (supervisé ou non) dans le contexte québécois est incertaine. Cette efficacité dépend de la trousse utilisée et de la valeur pondérée de l'extraction du matériel génétique.

Analyse d'impact budgétaire

Les résultats montrent que l'impact budgétaire du prélèvement de cellules buccales est également incertain. Cet impact dépend de la trousse (commerciale ou maison) utilisée, de la valeur pondérée de l'extraction du matériel génétique ainsi que du volume d'analyses. Il est estimé qu'environ 25 000 prélèvements de cellules buccales seraient faits sur un horizon de trois ans advenant son utilisation dans le réseau. L'utilisation d'une trousse commerciale pourrait entraîner des dépenses supplémentaires d'environ 75 000 \$ (entre 67 400 \$ et 179 700 \$) sur 3 ans. Cependant, si une trousse maison est utilisée, des économies d'environ 60 000 \$ (pouvant aller jusqu'à 66 000 \$) sont anticipées sur 3 ans. Toutefois, en considérant qu'une augmentation de la valeur pondérée de l'extraction de l'ADN des cellules buccales pourrait survenir, des dépenses supplémentaires d'environ 45 000 \$ devraient être prévues.

Recommandation

Au regard des constats dégagés dans chacune des dimensions évaluées et du processus de délibération, l'INESSS recommande au ministre que les cellules buccales puissent être utilisées comme source de matériel pour les analyses diagnostiques en génétique constitutionnelle au Québec.

La mise en application des mesures suivantes pourrait permettre d'encadrer le prélèvement de cellules buccales : chaque laboratoire devrait définir et vérifier analytiquement les types d'échantillons et de trousse de prélèvement acceptables; les préférences des cliniciens et des usagers devraient être considérées; les trousse de prélèvement devraient être disponibles lors des consultations en génétique; des options de prélèvement supervisé par du personnel formé devraient être offertes et des modalités de suivi devraient être appliquées pour documenter l'utilisation des cellules buccales ainsi que les coûts associés.

SUMMARY

Buccal cell sampling as a source of genetic material

Introduction

In Quebec, genetic analyses listed in the *Répertoire québécois et système de mesures des procédures de biologie médicale* (hereinafter referred to as the *Répertoire*) are performed using DNA extracted from blood samples, biopsies, or cultured cells, among others. Buccal cells are not generally used as a source of genetic material for diagnostic analyses in Quebec laboratories. They are, however, used by several laboratories outside Quebec, as well as for various non-diagnostic analyses.

Mandate

The Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) has been mandated by the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) to evaluate the use of buccal cell samples as a source of DNA for next-generation sequencing (NGS), exome sequencing (WES), genome sequencing (WGS) and Sanger sequencing analyses for the diagnosis of genetic diseases, as well as for the confirmation of a familial mutation by nucleic acid amplification technique (NAAT).

Methodology

A rapid review of the literature and participatory approaches to collect contextual and experiential data were conducted.

Population dimension

Genetic diseases, often rare and hereditary, result from abnormalities in genes or chromosomes, and can manifest themselves at different stages of life. There are around 10,000 types of genetic disease, affecting 10 out of every 1,000 people worldwide.

Monitoring patients for a genetic diagnosis involves consultation with a doctor, then a geneticist, followed by genetic analysis after informed consent. Genetic diagnosis enables a tailored treatment or follow-up plan.

Some members of the advisory committee consider that oral cell sampling could be useful in certain populations, including those where phlebotomy is not recommended, people with special conditions, those with reduced mobility or those living in remote areas.

Clinical dimension

Experience in care and service

Compared with phlebotomy, buccal cell collection is a simple, non-invasive method that can be performed without health professional assistance.

According to the literature and some respondents to an INESSS survey, this method is well accepted and often favored by users, notably because it can be performed at home, with or without supervision. It could therefore improve the care experience and reduce travel for some patients, particularly in the context of family variant investigation.

Analytical and clinical validity

Studies show that the quality of DNA extracted from buccal cells is inferior to that of blood, with higher microbial contamination, except in premature infants. However, this contamination does not significantly affect diagnostic yield. NGS, WGS and WES results are comparable between blood and buccal cell samples. No studies on Sanger sequencing were found in the literature search. Contextual data suggest that buccal samples meet NAAT requirements.

Socio-cultural dimension

The advisory committee considers that buccal cell samples may be accepted as a source of DNA to diversify options for patients, despite some concerns about the quality and contamination of unsupervised home samples.

In line with professional guidelines, each laboratory should define and validate the types of samples acceptable for the analyses offered.

Organizational dimension

Some members of the advisory committee suggest that the use of a buccal cell collection kit adapted to the needs of the Quebec population would be preferable, for reasons of logistics, cost and standardization of services. They suggest harmonizing accepted sample types and collection methods between laboratories offering the same analyses. In the event of its use, unsupervised buccal cell collection at home is advised to reduce pressure on collection centers, while offering supervised or in-clinic options for patients requiring assistance.

Economic dimension

Efficiency

An efficiency analysis using a cost-minimization approach was conducted from the perspective of the Quebec healthcare system. The results of this analysis show that the efficiency of buccal cell sampling (supervised or unsupervised) in the Quebec context is uncertain. The latter depends on the kit used and the weighted value of genetic material extraction.

Budget impact analysis

The results show that the budgetary impact of buccal cell sampling is also uncertain. This impact depends on the kit (commercial or in-house) used, the weighted value of genetic material extraction, and the quantity of analyses. It is estimated that around 25,000 buccal cell samples would be taken over a three-year period if the kit were to be used. The use of a commercial kit could result in additional expenses of around \$75,000 (between \$67,400 and \$179,700) over 3 years. On the other hand, if an in-house kit is used, savings of around \$60,000 (up to \$66,000) are anticipated over 3 years. However, considering that an increase of the cost of DNA extraction from buccal cells may occur, additional expenses of around \$45,000 should be expected.

Recommendation

Considering the findings in each of the dimensions evaluated and the deliberation process, the INESSS recommends to the Minister that buccal cell samples may be used as a source of material for diagnostic analyses in constitutional genetics in Quebec.

The use of buccal cell sampling could be guided by the following measures: each laboratory should define and analytically verify acceptable specimen types and collection kits; consider clinician and patient preferences; make kits available for genetic consultation; offer options for supervised sampling by trained personnel; and follow-up procedures should be implemented to document buccal cell usage and associated costs.

SIGLES ET ACRONYMES

| | |
|---------|--|
| ADN | Acide désoxyribonucléique |
| ARN | Acide ribonucléique |
| CCGM | Collège canadien des généticiens médicaux |
| CHUM | Centre hospitalier de l'Université de Montréal |
| CHUS | Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke |
| CISSS | Centre intégré de santé et de services sociaux |
| CIUSSS | Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux |
| CQGC | Centre québécois de génomique clinique |
| CUSM | Centre universitaire de santé McGill |
| DIN | Indice d'intégrité de l'ADN (de l'anglais <i>DNA integrity number</i>) |
| HLA | Antigènes des leucocytes humains (de l'anglais <i>human leukocyte antigen</i>) |
| Indels | Courtes insertions et délétions |
| INESSS | Institut national d'excellence en santé et en services sociaux |
| MSSS | Ministère de la Santé et des Services sociaux |
| MMAT | <i>Mixed Methods Appraisal Tool</i> |
| NGS-SBT | Génotypage par séquençage de nouvelle génération (NGS-SBT, de l'anglais <i>next-generation sequencing based typing</i>) |
| NHMR | Lectures non humaines cartographiées (NHMR de l'anglais <i>non-human mapped reads</i>) |
| OMS | Organisation mondiale de la santé |
| RQDM | Réseau québécois de diagnostic moléculaire |
| SNG | Séquençage de nouvelle génération (ou NGS de l'anglais <i>next generation sequencing</i>) |
| SNP | Polymorphisme d'un seul nucléotide (de l'anglais <i>single-nucleotide polymorphism</i>) |
| STR | Répétitions courtes en tandem (de l'anglais <i>short tandem repeat</i>) |
| TAAN | Technique d'amplification des acides nucléiques |
| VNC | Variant du nombre de copies |
| VNS | Variant de nucléotide simple |
| VP | Valeur pondérée |
| VS | Variant structural |
| 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

Au Québec, les analyses génétiques à visée diagnostique inscrites au *Répertoire québécois et système de mesures des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé *Répertoire*) sont réalisées à partir de l'ADN extrait d'échantillons de sang, de biopsies ou de cellules en culture, entre autres.

Les cellules buccales ne sont généralement pas utilisées comme source de matériel génétique pour des analyses diagnostiques dans les laboratoires québécois. Elles sont toutefois employées par plusieurs laboratoires hors Québec ainsi que pour diverses analyses non diagnostiques, notamment pour les tests de porteur de certaines maladies héréditaires récessives (dépistage) et pour le génotypage des antigènes d'histocompatibilité (HLA) dans le registre des donneurs de cellules souches de Héma Québec¹.

Mandat

Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a mandaté l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour évaluer le déploiement au Québec des prélèvements de cellules buccales comme source de matériel pour des analyses de séquençage de nouvelle génération (SNG), de séquençage de l'exome (WES), du génome (WGS)² et de séquençage Sanger destinées à établir le diagnostic de maladies génétiques, ainsi que pour la confirmation d'une mutation familiale par techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN). Le [tableau 1](#) présente l'information sur la demande d'évaluation.

¹ Information tirée du site d'Héma-Québec à l'adresse suivante : <https://www.hemaquebec.ca/don-cellules-souches/deroulement-don-cellules-souches>

² Bien que le WGS ne soit pas présentement disponible en clinique, il a été inclus en raison de l'évolution rapide, de la grande disponibilité et de la réduction progressive des coûts associés à cette technologie.

Tableau 1 Description de la demande d'évaluation

| | |
|------------------------------|---|
| Demandeur | MSSS |
| Nom de l'intervention | Prélèvement de cellules buccales |
| Objectif | Évaluer le déploiement du prélèvement de cellules buccales dans un contexte clinique de diagnostic des maladies en génétique constitutionnelle |
| Population cible | Toutes les personnes, adultes ou pédiatriques, qui ont besoin d'un prélèvement de matériel génétique pour des analyses de SNG, WES, WGS, de séquençage Sanger ou par TAAN pour établir le diagnostic de maladies génétiques ainsi que pour la recherche ou la confirmation de variants familiaux |
| Intervention proposée | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prélèvements mécaniques (frottis) de cellules avec une tige, une éponge, une brosse ou un écouvillon sur l'épithélium buccal comme source d'ADN ▪ Méthodes de prélèvement sans supervision, avec supervision ou par du personnel formé |
| Comparateur | Phlébotomie |
| Exclusion | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Procédures analytiques pour la recherche de variants somatiques ▪ Programmes de dépistage de porteurs de variants récessifs |

Sigles et acronymes : ADN : acide désoxyribonucléique; MSSS : ministère de la Santé et des Services sociaux; SNG : séquençage de nouvelle génération; TAAN : technique d'amplification des acides nucléiques; WES : séquençage de l'exome entier (de l'anglais *whole exome sequencing*); WGS : séquençage du génome entier (de l'anglais *whole genome sequencing*).

1 MÉTHODOLOGIE SOMMAIRE

L'évaluation a été réalisée selon l'approche basée sur l'appréciation globale de la valeur que l'INESSS préconise dans son *Énoncé de principes et fondements éthiques*³. Ce dernier stipule qu'une intervention apporte de la valeur dans la mesure où son usage ou sa mise en place contribue à la triple finalité du système de santé et des services sociaux (dimensions clinique, populationnelle et économique) dans le contexte québécois (dimensions organisationnelle et socioculturelle).

1.1 Revue de la littérature

La démarche comprend une revue rapide de la littérature scientifique et grise. La méthodologie est détaillée dans les annexes A à D du document *Annexes complémentaires*. La sélection, l'évaluation, l'extraction et la synthèse de l'information pertinente à partir des documents ont été effectuées par deux professionnels scientifiques. L'évaluation de la qualité méthodologique est présentée dans l'annexe E du document *Annexes complémentaires*.

1.2 Analyse économique

Une analyse de l'efficacité et de l'impact budgétaire, considérant les coûts liés au déploiement de l'intervention, a été réalisée. Les coûts ont été projetés sur un horizon de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois.

1.3 Démarches participatives

L'INESSS a mis sur pied un comité consultatif constitué de cliniciens, conseillers en génétiques et biochimistes cliniques, entre autres. Les membres ont été invités à s'exprimer sur l'utilisation des cellules buccales comme source de matériel génétique ainsi que sur les méthodes de prélèvement.

Un sondage destiné aux usagers a permis de recueillir des savoirs expérientiels. Une synthèse narrative de ces données a été réalisée.

Les constats issus de cette démarche ont guidé le processus de délibération du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage (CDP-ADD) en vue de l'élaboration de recommandations. Les conflits d'intérêts et de rôles, directs ou indirects, des collaborateurs ont été déclarés et gérés selon la politique⁴ en place à l'INESSS.

³ INESSS. *Énoncé de principes et fondements éthiques - Cadre d'appréciation de la valeur des interventions en santé et en services sociaux*. Québec, Canada : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS); 2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuAdmin/INESSS-Enonce-de-principes-2021_VF.pdf (consulté le 15 avril 2024).

⁴ INESSS. *Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs de l'INESSS*. Québec, Canada : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS); 2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuAdmin/Lois_Politiques/Politique_INESSS_Conflit_interets_Collaborateurs_2020.pdf

2 DIMENSION POPULATIONNELLE

2.1 Description sommaire des maladies génétiques

Les maladies génétiques sont des pathologies résultant d'anomalies des gènes ou des chromosomes. Certaines de ces anomalies peuvent être transmises aux descendants, et sont alors qualifiées d'héréditaires ou familiales. Ces maladies, souvent rares, peuvent se manifester dès la période prénatale, à la naissance ou plus tard durant la vie. Selon l'Organisation mondiale de la santé⁵ (OMS), il existe environ 10 000 types de maladies génétiques, qui touchent 10 personnes sur 1 000 à l'échelle mondiale.

2.2 Diagnostic d'une maladie génétique

Le suivi des personnes chez qui on suspecte la présence d'une maladie génétique commence par une consultation avec un médecin, puis un généticien, qui évaluent les antécédents familiaux et personnels. Lorsqu'un test génétique est envisagé, un conseiller en génétique rencontre et informe la personne des risques et avantages potentiels en cas de réalisation ou de non-réalisation du test pour elle et pour sa famille. Ensuite, avec le consentement libre et éclairé de la personne, des analyses sont réalisées pour repérer d'éventuelles anomalies génétiques. Les résultats permettent d'établir un diagnostic, d'élaborer un plan de suivi personnalisé et de conseiller sur les options disponibles. Le [tableau 2](#) résume les étapes du suivi pour établir un diagnostic génétique.

Tableau 2 Étapes du suivi des personnes chez qui on suspecte la présence d'une maladie génétique

| Procédures |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">▪ Ordonnance médicale (professionnels habilités)▪ Conseil génétique prétest▪ Prélèvement de l'échantillon▪ Conservation et transport du prélèvement▪ Envoi de l'échantillon avec sa fiche de renseignement à un laboratoire spécialisé▪ Réception à la plateforme génomique▪ Extraction du matériel génétique▪ Vérification de la qualité du matériel génétique▪ Méthode analytique (p. ex. séquençage Sanger, SNG, WES, WGS, TAAN)▪ Phase postanalytique et analyses des résultats▪ Cheminement du rapport au prescripteur▪ Diagnostic, plan de suivi et conseil génétique post-test |

Note : Étapes du suivi validées par le comité consultatif

Sigles et acronymes : SNG : séquençage de nouvelle génération; TAAN : technique d'amplification des acides nucléiques; WES : séquençage de l'exome entier (de l'anglais *whole exome sequencing*); WGS : séquençage du génome entier (de l'anglais *whole genome sequencing*).

⁵ Information tirée du site de l'OMS à l'adresse suivante : <https://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index2.html>.

Certains membres du comité consultatif indiquent qu’une minorité de personnes arrêtent leur suivi à l’étape du prélèvement de l’échantillon, pour diverses raisons telles que des empêchements liés au déplacement, à la disponibilité de temps, à des appréhensions concernant le type de prélèvement ou les résultats. Selon eux, les personnes actives sur le marché du travail, qui ont une famille ou de nombreux suivis médicaux, sont plus susceptibles de cesser leur démarche de suivi à l’étape du prélèvement.

2.3 Brève description de la situation actuelle

Diverses méthodes analytiques fournissent de l’information pour établir le diagnostic des maladies génétiques. Le [tableau 3](#) présente une estimation du nombre d’analyses génétiques réalisées au Québec et hors Québec durant l’année financière 2023-2024.

Tableau 3 Nombre d’analyses génétiques réalisées en 2023-2024

| Méthode analytique | Description | Nombre d’analyses réalisées | |
|--|--|-----------------------------|-------------|
| | | au Québec | hors Québec |
| SNG, WES, WGS | Séquençage à moyen et haut débit qui permet l’analyse simultanée de millions de fragments d’ADN ou d’ARN | 8 548 | 15 247 |
| Séquençage de première génération (Sanger) | Séquençage traditionnel des nucléotides pour des séquences courtes et des validations précises | 4 141 | n. d.* |
| TAAN | Amplification ciblée d’acides nucléiques pour détecter des variants spécifiques | 33 233 | n. d.* |

Source : Outils de compilation des données de production des laboratoires des établissements du réseau (Centralab) 2023-2024 et des analyses hors Québec 2023-2024.

Sigles et acronymes : ADN : acide désoxyribonucléique; ARN : acide ribonucléique; n. d. : non déterminé; SNG : séquençage de nouvelle génération; TAAN : technique d’amplification des acides nucléiques; WES : séquençage de l’exome entier (de l’anglais *whole exome sequencing*); WGS : séquençage du génome entier (de l’anglais *whole genome sequencing*).

* Données non disponibles dans les sources consultées

Les membres du comité consultatif estiment que presque toutes les analyses génétiques à visée diagnostique effectuées au Québec utilisent des échantillons de sang, tandis que des laboratoires hors Québec proposent d’utiliser des échantillons de cellules buccales pour certaines de ces analyses⁶. Ces prélèvements de cellules buccales ont été faits dans certains cas sous la supervision du médecin ou du conseiller en génétique dans son bureau, mais la grande majorité des prélèvements ont été réalisés à domicile, sans supervision.

⁶ Les trousse commerciale OCD-100 sont utilisées pour le prélèvement de cellules buccales comme source de matériel génétique pour réaliser certaines analyses hors Québec.

2.4 Besoins de santé et de bien-être non comblés

Toutes les parties prenantes consultées soulignent que l'accès à la médecine génétique est difficile au Québec, notamment en raison du manque de généticiens et de ressources en conseil génétique. Il existe de longues listes d'attente, avec des délais de consultation pouvant aller jusqu'à deux ans selon le contexte clinique.

Certains membres du comité consultatif estiment que la simplification des méthodes de prélèvement pourrait faciliter la collecte des échantillons et la participation des apparentés dans le cas de certaines analyses familiales.

Les membres du comité consultatif considèrent que des méthodes de prélèvement non effractives pourraient être utiles chez certaines populations. Parmi celles-ci, ils mentionnent notamment les cas où la phlébotomie est déconseillée ainsi que les personnes qui présentent des conditions particulières telles que les troubles du spectre de l'autisme, la déficience intellectuelle et les problèmes de comportement. D'autres situations personnelles pourraient aussi être concernées, comme la difficulté (mobilité réduite) ou le refus de se déplacer en centre de prélèvement, le manque de temps, le fait de résider en région éloignée ou des raisons religieuses.

2.4.1 Contre-indications aux phlébotomies

L'OMS⁷ fournit des directives sur les meilleures pratiques en matière de phlébotomie, soulignant les situations où elle pourrait être déconseillée. La phlébotomie doit être évitée s'il existe un risque élevé d'infection, que ce soit pour la personne ou le professionnel de la santé, comme dans les cas d'infections cutanées sévères au site de ponction.

Les patients qui présentent des conditions rendant la prise de sang difficile, comme les personnes anémiques, en hémodialyse ou qui ont reçu des greffes de cellules souches hématopoïétiques allogéniques devraient bénéficier d'autres méthodes. Les personnes âgées, en chimiothérapie, qui ont des veines fragiles et les nouveau-nés prématurés peuvent également présenter des complications liées à la phlébotomie.

De plus, selon des cliniciens et généticiens canadiens [Trost *et al.*, 2019], la collecte de sang peut être anxiogène pour certaines personnes qui souffrent d'hématophobie⁸, de bélérophobie⁹, qui présentent des difficultés comportementales ou une sensibilité accrue au toucher ou à la pression, y compris, notamment, les enfants.

⁷ Information tirée du site de l'OMS à l'adresse suivante : https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44294/9789241599221_eng.pdf?sequence=1.

⁸ Les personnes souffrant de cette phobie peuvent être incommodées par la vue du sang, par l'idée du sang, mais également par tout autre acte médical impliquant du sang. *Grand dictionnaire terminologique de la Vitrine linguistique* [site Web].

⁹ Peur des aiguilles. *Grand dictionnaire terminologique de la Vitrine linguistique* [site Web].

3 DIMENSION CLINIQUE

La recherche documentaire a permis de repérer 6 études de cohortes prospectives [Dräger *et al.*, 2024; Kumar *et al.*, 2023; Shimizu *et al.*, 2022; Trost *et al.*, 2019; Said *et al.*, 2014; Harty *et al.*, 2000] présentant des données sur l'expérience de soins et de service ainsi que sur la validité analytique et clinique associée aux prélèvements de cellules buccales. Les résultats de ces études sont présentés ci-dessous.

Le risque de biais et la qualité méthodologique de ces études ont été évalués avec l'outil MMAT (*Mixed Methods Appraisal Tool*). Les études sélectionnées ont été jugées de qualité modérée à bonne (Annexe E du document *Annexes complémentaires*).

Des données contextuelles et des savoirs expérientiels ont également été recueillis avec un sondage (Annexe F du document *Annexe complémentaire*) qui s'adresse aux usagers ayant récemment fait un prélèvement de cellules buccales pour des analyses génétiques.

3.1 Expérience de soins et de services

3.1.1 Acceptabilité et autonomisation

Le prélèvement de cellules buccales, avec ou sans supervision, serait simple à réaliser selon les deux études retenues [Blommel *et al.*, 2024; Dräger *et al.*, 2024]. Toutefois, certaines trousse pourraient être plus difficiles à utiliser [Blommel *et al.*, 2024].

Les usagers se sentent en confiance et préfèrent faire un prélèvement sans supervision plutôt que par un professionnel de la santé [Dräger *et al.*, 2024]. Selon certains membres du comité consultatif, cette facilité d'utilisation pourrait permettre aux individus de collecter leurs échantillons dans le confort de leur domicile, éliminant ainsi la nécessité de visites en clinique et réduisant les obstacles logistiques.

Le prélèvement de cellules buccales pourrait causer une sensation d'inconfort chez quelques (7 %) usagers adultes [Dräger *et al.*, 2024]. Cette sensation pourrait être plus marquée avec certaines trousse de prélèvement qu'avec d'autres [Blommel *et al.*, 2024].

Les répondants au sondage (n = 4) ont fait le prélèvement de cellules buccales sans supervision, soit à domicile ou dans un centre hospitalier. L'interprétation des résultats de ce sondage est limitée en raison du faible nombre de répondants. Les répondants ont trouvé les instructions des trousse suffisamment claires. Toutefois, certains mentionnent que le respect des instructions constituerait une certaine source de stress ou d'anxiété. Ils rapportent que la méthode est facile à appliquer et que la présence d'un professionnel de la santé pour faire ou superviser le prélèvement n'est pas nécessaire. Les répondants considèrent que l'avantage principal de cette méthode est d'économiser du temps de déplacement.

Certains cliniciens consultés lors des travaux du comité consultatif confirment que le prélèvement de cellules buccales à domicile sans supervision présente des avantages, tels que la simplicité et l'absence de contrainte de temps pour la personne. Cependant, cette méthode de prélèvement sans supervision devrait être proscrite dans certains contextes, notamment pour les personnes inaptes sans accompagnateur de confiance.

En résumé, ces données suggèrent que le prélèvement de cellules buccales pourrait favoriser l'acceptation par les usagers ainsi que leur autonomisation¹⁰.

3.2 Validité analytique et clinique

La validité analytique désigne la capacité d'une méthode à fournir une mesure précise, tandis que la validité clinique se réfère à la capacité d'un test à prédire un résultat clinique d'intérêt. Des données ont été colligées concernant la qualité de l'ADN et des résultats de séquençage obtenus à partir de cellules buccales.

3.2.1 Qualité du matériel génétique

La recherche documentaire a permis de repérer 4 publications [Kumar *et al.*, 2023; Shimizu *et al.*, 2022; Trost *et al.*, 2019; Said *et al.*, 2014] portant sur des paramètres préanalytiques de qualité de l'ADN extrait à partir de cellules buccales ou de sang. Le [tableau 4](#) présente un résumé de ces données pour diverses populations et dans différents contextes analytiques. Un tableau détaillé des résultats est présenté à l'annexe G-1 du document *Annexes complémentaires*.

Tableau 4 Qualité du matériel génétique selon le type d'échantillon

| Paramètre de qualité | Population (référence) | Intervention (cellules buccales) | Comparateur (phlébotomie) |
|--|---|---|---------------------------|
| Concentration moyenne d'ADN | Adultes [Shimizu <i>et al.</i> , 2022] | Acceptable | Concentration supérieure |
| | Nouveau-nés prématurés [Said <i>et al.</i> , 2014] | Concentration supérieure | Acceptable |
| Intégrité de l'ADN | Adultes [Shimizu <i>et al.</i> , 2022] | Intégrité inférieure | Acceptable |
| Contamination avec matériel génétique non humain | Adultes [Trost <i>et al.</i> , 2019] [Kumar <i>et al.</i> , 2023] | Contamination avec ADN bactérien et viral | Presque aucune |
| | Nouveau-nés prématurés [Said <i>et al.</i> , 2014] | Aucune | n. d. |

Note : Un tableau détaillé des résultats est présenté à l'annexe G-1 du document *Annexes complémentaires*.

Sources : Kumar *et al.* [2023]; Shimizu *et al.* [2022]; Trost *et al.* [2019]; Said *et al.* [2014].

Sigles et acronymes : ADN, acide désoxyribonucléique; n. d. : non disponible.

¹⁰ Fait de se rendre autonome, de conquérir son autonomie. Dictionnaire Larousse [site web].

3.2.1.1 Concentration du matériel génétique

D'une part, une étude [Shimizu *et al.*, 2022] sur la qualité du matériel génétique pour le génotypage des antigènes des leucocytes humains (HLA de l'anglais *human leukocyte antigen*) chez les adultes rapporte que la concentration moyenne en ADN était significativement plus élevée ($p < 0,0001$) avec du sang total (6,6 ng/ml avec un intervalle de 3,4 à 11,8 ng/ml) comparativement aux cellules buccales (2,1 ng/ml avec un intervalle de 1,0 à 6,2 ng/ml).

D'autre part, une étude [Said *et al.*, 2014] portant sur différentes sources de matériel génétique prélevé chez des nouveau-nés prématurés rapporte que la concentration moyenne en ADN était significativement plus élevée ($p < 0,0001$) avec des cellules buccales (255,22 ng/ml) comparativement au sang total (34,43 ng/ml).

3.2.1.2 Intégrité de l'ADN

Les données sur l'indice d'intégrité de l'ADN (DIN, de l'anglais *DNA integrity number*) [Shimizu *et al.*, 2022], une mesure numérique de 1 à 10 qui évalue l'état de dégradation du matériel génétique, montrent que l'intégrité des échantillons de cellules buccales (6,8) était significativement inférieure ($p = 0,045$) comparativement au sang (7,2). Selon les auteurs, cette fragmentation de l'ADN génomique dans les échantillons de cellules buccales pourrait compromettre la reproductibilité des résultats de séquençage.

3.2.1.3 Contamination par du matériel génétique non humain

D'après des résultats de séquençage pangénomique [Trost *et al.*, 2019] sur des participants adultes au Projet Génome Personnel Canada, le pourcentage de séquences bactériennes est supérieur dans les échantillons buccaux (43,9 % à 78,7 %) que dans les échantillons de sang des mêmes individus (0,1 % et 0,3 %).

De plus, une étude [Kumar *et al.*, 2023] sur la composition des échantillons d'ADN obtenus à partir de prélèvements buccaux chez des adultes hospitalisés rapporte que 82 % des échantillons présentaient plus de 5 % de lectures non humaines cartographiées (NHMR, de l'anglais *non-human mapped reads*). Ces NHMR étaient associées à des génomes bactériens (69 %) ou viraux (0,05 %). Le niveau de NHMR n'a pas eu d'impact significatif sur le rendement diagnostique ($p = 0,27$). Ainsi, selon les auteurs, bien que les échantillons buccaux destinés aux diagnostics moléculaires cliniques soient souvent contaminés par des espèces bactériennes et virales de la flore buccale, cela ne compromet pas le rendement diagnostique.

Aucune contamination par de l'ADN externe n'a été détectée dans le matériel génétique des nourrissons prématurés, selon une analyse des répétitions courtes en tandem (STR, de l'anglais *short tandem repeat*) sur 12 paires d'ADN [Said *et al.*, 2014]. Ces résultats confirment, selon les auteurs, que l'ADN extrait des écouvillons buccaux chez ces nouveau-nés hospitalisés n'était pas contaminé par de l'ADN de bactérie ou de virus.

Dans l'ensemble, les données suggèrent que la contamination par du matériel génétique non humain est supérieure dans les échantillons de cellules buccales que dans ceux de sang, sauf chez les nouveau-nés prématurés. Selon les membres du comité consultatif, même si cette contamination peut parfois réduire la quantité et la qualité de l'ADN extrait des cellules buccales, ces échantillons semblent satisfaire aux exigences quantitatives et qualitatives des technologies utilisées pour réaliser les analyses en génétique constitutionnelle. Ils ajoutent que le nombre de reprises (1 % ou moins) pour une qualité insuffisante d'ADN ou un échec de la procédure analytique ne serait pas différent de celui des analyses effectuées à partir d'ADN extrait du sang.

3.2.2 Comparaison des résultats de séquençage

3.2.2.1 Séquençage de l'exome entier

Le [tableau 5](#) présente des résultats de concordance des données de WES obtenues à partir d'ADN de frottis buccaux et de sang qui ont été repérées dans la recherche documentaire, ainsi que celles obtenues du Centre québécois de génomique clinique (CQGC) lors d'essais préliminaires de vérification analytique pour l'utilisation des cellules buccales comme source de matériel génétique.

Tableau 5 Comparaison des paramètres analytiques de séquençage de l'exome entier selon le type d'échantillon

| Paramètre | Population, N (référence) | Intervention (cellules buccales) | Comparateur (phlébotomie) |
|-----------|--|----------------------------------|---------------------------|
| SNP | Enfants prématurés, 12 [Said <i>et al.</i> , 2014] | 100,0 % concordance | |
| | Adultes, 8 [CQGC] | 99,6 % concordance | |
| Indels | Adultes, 8 [CQGC] | 95,5 % concordance | |

Sources : Said *et al.* [2014], Centre québécois de génomique clinique (CQGC).

Sigles et acronymes : Indels : courtes insertions et délétions; SNP : polymorphisme d'un seul nucléotide (de l'anglais *single-nucleotide polymorphism*).

Dans l'ensemble, les résultats de détection des polymorphismes d'un seul nucléotide (SNP, de l'anglais *single nucleotide polymorphism*) et des courtes insertions et délétions (indels) obtenus à partir de cellules buccales corroborent ceux obtenus à partir de sang total.

3.2.2.2 Séquençage du génome entier

Le [tableau 6](#) présente des résultats de concordance des données de WGS obtenues à partir d'ADN de frottis buccaux et de sang qui ont été repérés dans la recherche documentaire, ainsi que ceux obtenus du CQGC lors d'essais préliminaires de vérification analytique pour l'utilisation des cellules buccales comme source de matériel génétique. Quelques données sur les paramètres de qualité de séquençage, dont la profondeur de lecture et le nombre de lectures alignées sur le génome, sont également rapportées.

Tableau 6 Comparaison des paramètres analytiques de séquençage du génome entier selon le type d'échantillon

| Paramètre | Population, N (référence) | Intervention (cellules buccales) | Comparateur (phlébotomie) | Valeur de p |
|---|--|--|--|-------------|
| Profondeur moyenne | Adultes, 4 [Trost <i>et al.</i> , 2019] | 25X | 28X | 0,015 |
| Lectures alignées avec succès sur le génome de référence humain | Adultes, 4 [Trost <i>et al.</i> , 2019] | 98,4 ± 0,7 % | 99,8 ± 0,1 % | 0,005 |
| VNS | Adultes, 4 [Trost <i>et al.</i> , 2019] | 96,1 % concordance | | n. d. |
| Indels | Adultes, 4 [Trost <i>et al.</i> , 2019] | 81,4 % concordance | | n. d. |
| VNC | Adultes, 4 [Trost <i>et al.</i> , 2019] | 1 156 communs | | n. d. |
| | | 181 uniques 36 faux positifs sur 78 | 353 uniques 12 faux positifs sur 95 | n. d. |
| Maximum de VS détectés | Adultes, 4 [Trost <i>et al.</i> , 2019] | 5 888 | 6 137 | n. d. |
| Génotype | Adultes, 8 [CQGC] | 99,9 % concordance | | n. d. |

Note : Un tableau détaillé des résultats est présenté en annexe G-2 du document *Annexes complémentaires*.

Sources : Trost *et al.* [2019], Centre québécois de génomique clinique (CQGC).

Sigles et acronymes : indels : courtes insertions et délétions; n. d. : non disponible; VNC : variant du nombre de copies; VNS : variant de nucléotide simple; VS : variants structuraux.

Selon les études consultées, les résultats sur la qualité des données de WGS [Trost *et al.*, 2019] montrent que le pourcentage de lectures alignées avec succès sur le génome de référence humain était significativement plus élevé dans les échantillons de sang (99,8 % ± 0,1 %) comparativement aux échantillons buccaux non enrichis (98,4 % ± 0,7 %; p = 0,005). Il n'y avait pas de différence significative dans le pourcentage de positions séquencées à une profondeur supérieure à 20X entre les deux types d'échantillons. La détection des variants de nucléotide simple (VNS) et des indels concorde entre les échantillons de cellules buccales et de sang. Cependant, la source d'ADN semble compromettre la précision de la détection des variants de nombre de copies (VNC) basée sur la profondeur de lecture : la sensibilité pour les délétions et les duplications était plus élevée dans les échantillons de sang que dans les échantillons buccaux, et le taux de faux positifs pour les duplications était plus faible dans les échantillons de sang.

Les résultats préliminaires de WGS effectué au CQGC dans un contexte de recherche suggèrent que la concordance des génotypes entre les spécimens de cellules buccales et de sang, prélevés chez un même patient, est de 99,8 %.

Selon les membres du comité consultatif, ces données indiquent que les échantillons buccaux ou de sang pourraient être utilisés de façon interchangeable pour cette analyse.

3.2.2.3 Génotypage HLA par séquençage de nouvelle génération

Les résultats d'une étude de génotypage par séquençage de nouvelle génération (NGS-SBT, de l'anglais *next-generation sequencing based typing*) [Shimizu *et al.*, 2022] montrent que le nombre de lectures est similaire pour les cellules buccales et le sang, sans perte d'allèles observée lors du génotypage HLA. Toutefois, les échantillons de cellules buccales ont produit plus de lectures pour HLA-B et HLA-DQB1 que les échantillons sanguins. Les auteurs concluent dans cette étude, jugée de bonne qualité méthodologique, que la fréquence des pertes d'allèles et l'amplification par réaction polymérase en chaîne étaient acceptables pour un génotypage de qualité.

3.2.2.4 Séquençage Sanger

Aucune étude n'a été repérée dans la recherche documentaire sur la qualité et la reproductibilité du séquençage Sanger de première génération avec des échantillons de cellules buccales par rapport aux échantillons de sang.

3.2.2.5 Technique d'amplification des acides nucléiques

Selon certains membres du comité consultatif, les données contextuelles issues de l'offre populationnelle pour la recherche de variants associés à quatre maladies récessives du Saguenay–Lac-Saint-Jean par TAAN sur des prélèvements de cellules buccales montrent un taux de réussite élevé. Presque aucune analyse n'est reprise en raison de la mauvaise qualité des échantillons. Selon eux, ces données suggèrent que les échantillons buccaux répondent aux exigences des TAAN.

4 DIMENSION SOCIOCULTURELLE

4.1 Contexte social

Étant donné que le prélèvement de cellules buccales à domicile sans supervision est utilisé pour certaines analyses de diagnostic génétique réalisées hors Québec, certains membres du comité consultatif estiment que ces prélèvements devraient aussi être acceptés comme source d'ADN par les laboratoires du réseau. En plus de diversifier l'offre à l'intention des usagers et de leur proposer des options plus adaptées à leur réalité, les prélèvements de cellules buccales permettraient aux cliniciens de faire les prélèvements au moment de la consultation, évitant ainsi des déplacements supplémentaires aux usagers.

Certaines parties prenantes ont manifesté des préoccupations quant à la capacité de certains usagers de faire un prélèvement de qualité à domicile. Le risque de contamination serait accru lorsque les consignes ne sont pas suivies, et des erreurs de manipulation pourraient rendre des spécimens inutilisables. Des membres du comité consultatif ont également souligné que certains médecins pourraient manifester de la réticence en raison d'un changement de pratique ou refuser d'utiliser les prélèvements de cellules buccales, notamment si elles sont prélevées sans supervision.

4.2 Lignes directrices et recommandations sur les sources de matériel génétique

Aucune recommandation ou position de société savante traitant spécifiquement de l'utilisation des cellules buccales comme source d'ADN pour les analyses génomiques n'a été repérée. La recherche documentaire a permis de trouver 3 lignes directrices traitant de la validation des types de spécimens acceptables et des méthodes d'extraction appliquées pour les analyses de SNG à visée diagnostique [Souche *et al.*, 2022; Hume *et al.*, 2019; Matthijs *et al.*, 2016]. La qualité méthodologique de ces publications a été jugée modérée (Annexe E du document *Annexes complémentaires*).

Le Collège canadien des généticiens médicaux (CCGM) [Hume *et al.*, 2019] recommande que les laboratoires précisent les types d'échantillons pertinents pour chaque méthode analytique. La validation des analyses doit également tenir compte des problèmes spécifiques à chaque type d'échantillon ainsi que des méthodes d'isolement des acides nucléiques employées.

Le réseau européen d'excellence EuroGentest [Souche *et al.*, 2022; Matthijs *et al.*, 2016], qui vise à harmoniser les services de tests génétiques, recommande que les paramètres de qualité appliqués dans les procédures diagnostiques par SNG soient bien définis. Lorsque différentes sources de matériel génétique sont utilisées à des fins diagnostiques, chaque type d'échantillon doit être validé séparément pour les procédures de laboratoire. Dans un contexte diagnostique, seuls les échantillons de bonne qualité doivent être analysés, en tenant compte de la quantité de données produites et de la profondeur des lectures, entre autres.

Concernant l'analyse des échantillons de cellules buccales, certains membres du comité consultatif confirment que chaque laboratoire doit définir et vérifier analytiquement les types de prélèvements acceptables pour les analyses offertes. Des essais de validation de différentes trousse de prélèvement et d'extraction de cellules buccales sont d'ailleurs en cours dans certains laboratoires cliniques du réseau, y compris au CQGC qui est désigné pour effectuer le séquençage pangénomique au Québec.

4.3 Aspects éthiques

Des aspects éthiques propres à la méthode de prélèvement de cellules buccales ont été identifiés, notamment :

- Si un prélèvement est fait à domicile, possiblement par des parents sur leur enfant ou adolescent, l'obtention de l'assentiment de l'enfant ou de l'adolescent à cette procédure et ce qu'elle implique demeure incertaine.

Toutefois, certains membres du comité consultatif soulignent que la plupart des enfants et des adolescents seraient plus coopératifs et accepteraient mieux les prélèvements de cellules buccales que les prélèvements sanguins.

- Le prélèvement à domicile pourrait accentuer le stress ressenti par la personne et sa famille ou exacerber les risques de blâmes (entre conjoints ou même personnellement) alors que la personne n'a pas le soutien d'un professionnel de la santé à ce moment.

Certains membres du comité consultatif pensent qu'un prélèvement par du personnel formé en centre de prélèvement ou un service de soutien devrait être disponible pour les usagers anxieux ou stressés par la procédure.

Les conseillères génétiques consultées soulignent d'ailleurs que, de façon ponctuelle, elles assistent les personnes par téléphone au moment de faire le prélèvement.

5 DIMENSION ORGANISATIONNELLE

5.1 Trousses de prélèvement de cellules buccales

Au Canada, les trousse pour le prélèvement de cellules buccales sont considérées comme des instruments de classe I. Elles peuvent être assemblées par le laboratoire (trousse maison) ou vendues par des fabricants (trousse commerciale). Ces trousse contiennent plusieurs éléments communs : des éponges ou écouvillons buccaux stériles, un tube de prélèvement identifiable, des formulaires à remplir et des instructions visuelles et écrites détaillées. Une liste de quelques trousse est présentée à l'annexe H du document *Annexes complémentaires*.

La facilité d'utilisation, la clarté des instructions et le sentiment d'aisance des usagers sont des critères à prendre en considération lors du choix d'une trousse de prélèvement de cellules buccales [Blommel *et al.*, 2024].

Bien que certains membres du comité consultatif estiment qu'il y a des différences entre les trousse avec un écouvillon sec et celles avec une éponge dans un tampon de conservation, d'autres estiment que ces trousse sont interchangeables.

Certains membres suggèrent qu'une trousse adaptée aux besoins de la population québécoise serait préférable. Elle devrait tenir compte des obstacles linguistiques, inclure des instructions visuelles, une étiquette à deux identifiants déjà produite ainsi qu'une enveloppe de retour préaffranchie. Toujours selon ces membres, l'expertise des équipes du CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean en matière de tests de porteur pour certaines maladies héréditaires récessives à l'aide de cellules buccales pourrait être mise à profit dans le développement de l'offre de service.

Un obstacle à l'utilisation de trousse maison est le temps de préparation et de montage, qui nécessite l'intervention de ressources humaines. Par ailleurs, les trousse commerciales, avec leurs propres tubes et écouvillons, ne sont pas toujours compatibles avec les équipements de laboratoire. Certains membres du comité consultatif notent également des problèmes avec les trousse contenant un tampon de conservation, comme des fuites de liquide et le poids pour l'expédition.

5.1.1 Aspects environnementaux

Comparativement aux articles trouvés dans les trousse de prélèvement de cellules buccales, la phlébotomie utilise une plus grande quantité de plastique et de matériel à usage unique, comme les tubes de prélèvement, les aiguilles, les corps de prélèvement, les garrots, les tampons d'alcool, les compresses et les gants à usage médical. Bien que l'ampleur de l'impact environnemental de ces méthodes de prélèvement demeure incertaine, la production et l'élimination de ce matériel contribuent à l'augmentation des déchets médicaux.

5.2 Logistique et trajectoire des échantillons

Certains membres du comité consultatif jugent nécessaire d'harmoniser les pratiques pour que chaque laboratoire utilise les mêmes types de trousse de prélèvement pour des analyses similaires. Ils sont également d'avis que la même trousse devrait être utilisée dans l'ensemble du réseau, pour des raisons de logistique, de coût et d'uniformisation des services offerts.

Selon certains membres du comité consultatif, la trajectoire des échantillons devrait s'inspirer de l'expérience d'utilisation des trousse commerciales de prélèvement de cellules buccales à domicile pour les envois extérieurs. Trois options sont possibles, soit : le transit par le laboratoire demandeur avant et après le prélèvement; l'envoi direct au patient, qui renvoie ensuite l'échantillon au laboratoire externe pour analyse; et un envoi direct au patient qui fait transiter la trousse par le laboratoire demandeur au Québec après le prélèvement.

5.2.1 Prélèvement à domicile

Selon les membres du comité consultatif, le prélèvement à domicile sans supervision offre plusieurs avantages organisationnels, dont sa simplicité et la réduction du nombre des déplacements. Cependant, il présente aussi des inconvénients, dont des délais variables pour renvoyer les échantillons au laboratoire par la poste, ce qui nécessite parfois des relances auprès des personnes concernées. La traçabilité de l'échantillon est un autre point critique, avec un risque d'inversion des échantillons lors des prélèvements en famille, d'où l'importance de consignes claires sur l'étiquetage des tubes. Toutefois, selon ces membres, ce type d'erreur d'étiquetage n'a été que rarement observé.

5.2.2 Stabilité et conservation

Contrairement aux échantillons sanguins qui sont conservés au froid, les échantillons de cellules buccales sont stables et peuvent être conservés à température ambiante durant une période prolongée [Harty *et al.*, 2000]. Le stockage à court terme (jusqu'à 3 à 7 jours selon les trousse) dans un milieu de transport standard ne compromet pas la qualité des échantillons buccaux [Harty *et al.*, 2000]. Certaines trousse permettent une conservation jusqu'à 60 jours à température ambiante, selon les limites spécifiées par le fabricant. Ces caractéristiques sont particulièrement utiles lorsque les échantillons doivent être expédiés sur de longues distances.

Selon les consultations menées, aucun enjeu de stabilité n'a été soulevé pour les échantillons de cellules buccales expédiés par la poste dans les différentes conditions météorologiques (canicule ou grand froid) dans le cadre du programme de dépistage par TAAN des quatre maladies récessives du Saguenay–Lac-Saint-Jean.

Certains membres soulignent plusieurs problèmes liés aux prélèvements sanguins réalisés dans les centres éloignés, notamment des défis logistiques et des taux d'échec élevés en raison de mauvaises conditions d'envoi. Selon eux, ces problèmes seraient moins fréquents avec les prélèvements de cellules buccales.

5.3 Ressources humaines et matérielles

5.3.1 Ressources de laboratoire

Certains membres du comité consultatif estiment que les laboratoires peuvent facilement ajouter les prélèvements de cellules buccales aux échantillons acceptés pour les analyses génétiques, à condition de procéder à une validation ou une vérification analytique.

Selon les parties prenantes consultées, bien que l'équipement de laboratoire utilisé pour extraire l'ADN des échantillons de sang puisse être adapté aux cellules buccales, des protocoles spécifiques devront être appliqués et des ajustements effectués. Certains laboratoires pourraient avoir besoin de nouvelles trousse d'extraction, de réactifs et de supports de centrifugeuses ou de robots spécialement conçus pour traiter les échantillons de cellules buccales.

Contrairement au prélèvement de cellules buccales, la phlébotomie chez les enfants prématurés est techniquement difficile, produit un très faible volume de sang et nécessite de nombreuses colonnes de purification d'ADN, augmentant ainsi le coût global et le temps d'extraction [Said *et al.*, 2014].

5.3.2 Ressources humaines

5.3.2.1 Prélèvement sans supervision

Selon les membres du comité consultatif, le prélèvement buccal sans supervision demanderait moins de ressources humaines et contribuerait à réduire la pression sur les centres de prélèvement. Ils suggèrent de favoriser le prélèvement sans supervision à domicile pour une utilisation courante.

Toutefois, les options de prélèvement avec supervision ou par du personnel formé devraient également être disponibles pour certaines personnes qui ne pourraient pas suivre elles-mêmes la procédure, pour diverses raisons.

5.3.2.2 Prélèvement avec supervision

Des membres du comité consultatif soulignent que la supervision des prélèvements nécessite des ressources, telles que des séances de visioconférence et du personnel disponible pour assurer la supervision. Dans le contexte d'un prélèvement à domicile avec supervision par visioconférence, certains patients pourraient ne pas avoir accès à la technologie nécessaire ou ne pas l'utiliser correctement.

5.3.2.3 Prélèvement par du personnel formé

Selon certains membres du comité consultatif, réaliser le prélèvement directement en clinique lors de la consultation présente l'avantage de ne pas retarder la réalisation du test et d'éviter des déplacements additionnels pour l'utilisateur. Les centres de prélèvement pourraient également faire eux-mêmes le prélèvement ou assister les patients incapables de le réaliser.

Cependant, le déplacement du personnel formé pour faire les prélèvements à domicile constitue un défi, surtout dans les zones éloignées. De plus, la disponibilité limitée de ce personnel pourrait entraîner des retards pour la réalisation des tests.

6 DIMENSION ÉCONOMIQUE

6.1 Efficience

6.1.1 Revue de la documentation scientifique

La revue de la littérature a permis de sélectionner une seule étude [Juárez-Cedillo *et al.*, 2010]. Cette analyse de minimisation des coûts réalisée dans la perspective du système de santé du Mexique et basée sur les données d'une enquête épidémiologique menée à Mexico en 2007 [García Peña *et al.*, 2008]. Les principales caractéristiques et les résultats de cette étude sont présentés dans l'annexe I du document *Annexes complémentaires*.

L'analyse des résultats de l'étude [Juárez-Cedillo *et al.*, 2010] suggère que le prélèvement de cellules buccales serait une approche efficace dans le contexte mexicain comparativement au prélèvement sanguin.

La qualité de l'étude [Juárez-Cedillo *et al.*, 2010] a été jugée globalement bonne (Annexe E du document *Annexes complémentaires*). Outre les analyses de sensibilité qui n'ont pas été réalisées, sa principale limite concerne la validité externe, c'est-à-dire la généralisation et la transférabilité des résultats au contexte clinique québécois. En effet, le coût de certains items (prélèvement de l'échantillon et extraction de l'ADN) qui étaient plus avantageux pour le frottis buccal dans le contexte mexicain pourrait ne pas l'être dans le contexte québécois.

6.2 Évaluation – INESSS

6.2.1 Devis d'analyse de l'efficience utilisé

Sur la base d'une validité clinique similaire entre le prélèvement de cellules buccales (supervisé et non supervisé) et le prélèvement sanguin pour des analyses en génétique constitutionnelle, comme décrit dans la [section 3](#) et confirmé par les membres du comité consultatif, l'INESSS a retenu une analyse de minimisation des coûts selon la perspective du système de soins de santé québécois. Cette analyse compare trois options :

- 1) Prélèvement sanguin (phlébotomie);
- 2) Prélèvement de cellules buccales réalisé ou supervisé par un professionnel de la santé dans un centre de prélèvement;
- 3) Prélèvement de cellules buccales non supervisé (autoprélèvement à domicile)

Selon les membres du comité consultatif, les coûts des étapes décrites dans le tableau 2 sont les mêmes pour les divers types d'échantillon, à l'exception des étapes du prélèvement (coût associé au matériel de prélèvement lui-même et à sa nature, soit supervisé ou non) et de l'extraction du matériel génétique.

Pour son analyse, l'INESSS a donc réalisé deux scénarios, lesquels considèrent l'utilisation possible de deux sortes de trousse pour le prélèvement de cellules buccales (voir [section 5.1](#) et l'annexe H du document *Annexes complémentaires*) :

- 1) Utilisation d'une trousse commerciale;
- 2) Utilisation d'une trousse maison semblable à celle utilisée pour l'offre de tests de porteur de maladies récessives chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord.

Les intrants utilisés pour l'analyse de minimisation des coûts sont présentés dans le [tableau 7](#). Les principaux éléments sont les suivants :

- Valeur pondérée (VP)¹¹ du prélèvement : elle inclut le coût du matériel de prélèvement et celui des ressources humaines. Selon l'information colligée, la trousse commerciale coûte 11,27 \$ et la trousse maison coûte 5,87 \$ (matériel et ressources humaines pour l'assemblage). Un coût additionnel pour les ressources humaines (3,40 \$) a été considéré seulement pour les prélèvements réalisés ou supervisés par un professionnel de la santé dans un centre de prélèvement. Pour l'autoprélèvement à domicile, les frais d'enveloppes (0,58 \$) et postaux (1,98 \$) d'envoi et de retour sont inclus.
- Valeur pondérée de l'extraction du matériel génétique : selon les membres du comité consultatif, la VP de l'extraction du matériel génétique déjà inscrite au *Répertoire* serait similaire entre le prélèvement de cellules buccales et sanguin (VP = 31). Cependant, selon l'informations colligée, cette VP pourrait, dans certains cas, être plus élevée. En effet, dans certains centres, l'extraction du matériel génétique à partir du prélèvement de cellules buccales pourrait exiger l'utilisation de deux trousse d'extraction, faisant ainsi passer la VP de 31 à 52,17. Cette hypothèse a été testée en scénario secondaire pour 20 % des analyses.

¹¹ La valeur pondérée (VP) se définit comme la valeur relative associée à chacune des procédures. Elle reflète les ressources nécessaires pour la réalisation d'une procédure. Le calcul de la VP tient compte des manipulations, des contrôles de qualité, des calibrations et des répétitions qui doivent être effectués pour la réalisation de la procédure. L'INESSS vérifie le formulaire soumis par l'établissement qui présente la demande d'introduction au *Répertoire*. Le MSSS s'assure d'une mise à jour de celle-ci suivant l'ajout de l'analyse au *Répertoire*. Plus de détails concernant la VP sont consultables ici : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2022/22-922-01W.pdf>.

Tableau 7 Intrants d'analyse de minimisation des coûts

| Item | | Prix unitaire/VP par échantillon | Source |
|---|---|--|---|
| Prélèvement sanguin | | | |
| Prélèvement | | 11 | Répertoire , édition 2024-2025 (code 70023) |
| Extraction d'ADN ou d'ARN | | 31 | Répertoire , édition 2024-2025 (code 75006) |
| Frottis buccal réalisé ou supervisé par un professionnel de la santé dans un centre de prélèvement | | | |
| Prélèvement | Trousse de prélèvement (matériel et assemblage) | 11,27 \$ (trousse commerciale) 5,87 \$ (trousse maison) | Avis des membres du comité consultatif INESSS 2024 |
| | Ressources humaines | 3,40 \$ | Estimation selon le <i>Formulaire d'évaluation de coûts d'une procédure</i> , édition 2024-2025 |
| | Total | 14,67 \$ ou 9,27 \$ | |
| Extraction d'ADN ou d'ARN | | 31 | Répertoire , édition 2024-2025 (code 75006) |
| | | 52,17 pour 20 % des analyses | Valeur soumise par un centre utilisant deux trousse d'extraction du matériel génétique |
| Frottis buccal non supervisé | | | |
| Prélèvement | Trousse de prélèvement (matériel et assemblage) | 11,27 \$ (trousse commerciale) 5,87 \$ (trousse maison) | Avis des membres du comité consultatif INESSS 2024 |
| | Enveloppes (envoi et retour) | 0,58 \$ (0,29 \$ par unité) | INESSS 2024 |
| | Frais de poste (envoi et retour) | 1,98 \$ (0,99 \$ par timbre) | Postes Canada 2024 |
| | Total | 13,83 \$ ou 8,43 \$ | |
| Extraction d'ADN ou d'ARN | | 31 | Répertoire , édition 2024-2025 (code 75006) |
| | | 52,17 pour 20 % des analyses | Valeur soumise par un centre utilisant deux kits d'extraction du matériel génétique |

Sigles et acronymes : ADN : acide désoxyribonucléique; ARN : acide ribonucléique; VP : valeur pondérée.

6.2.2 Résultats de l'analyse de l'efficience

6.2.2.1 Utilisation de la trousse commerciale (scénario 1)

Les résultats de l'analyse de minimisation des coûts sont présentés dans le [tableau 8](#). Ils montrent que le prélèvement par frottis buccal utilisant une trousse commerciale, supervisé ou non, serait non efficient comparativement au prélèvement sanguin selon la perspective du système de soins québécois. En effet, lorsque la VP de l'extraction du matériel génétique est considérée comme similaire entre le prélèvement par frottis buccal et le prélèvement sanguin, les prélèvements par frottis buccal supervisé et non supervisé sont plus chers d'environ 4 \$ et 3 \$ par échantillon, respectivement, comparativement au prélèvement sanguin. Quand la VP d'extraction du matériel génétique à partir du frottis

buccal n'est plus semblable à celle du prélèvement sanguin et qu'elle passe à 52,17 pour 20 % des analyses, les prélèvements par frottis buccal supervisé et non supervisé sont plus chers d'environ 8 \$ et 7 \$ par échantillon, respectivement, comparativement au prélèvement sanguin.

Tableau 8 Scénario1 – Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant le coût du prélèvement de cellules buccales avec une trousse commerciale (supervisé et non supervisé) au prélèvement sanguin en génétique constitutionnelle

| Option de prélèvement | Coût par échantillon | Différence de coût par rapport au prélèvement sanguin |
|--|----------------------|---|
| Scénario de base (VP d'extraction similaire) | | |
| Prélèvement sanguin | 42,00 \$ | |
| Frottis buccal non supervisé | 44,83 \$ | 2,83 \$ |
| Frottis buccal supervisé | 45,67 \$ | 3,67 \$ |
| Scénario secondaire (VP d'extraction de 52,17 pour 20 % d'analyses) | | |
| Prélèvement sanguin | 42,00 \$ | |
| Frottis buccal non supervisé | 49,03 \$ | 7,03 \$ |
| Frottis buccal supervisé | 49,87 \$ | 7,87 \$ |

Sigles et acronymes : VP : valeur pondérée.

6.2.2.2 Utilisation d'une trousse maison (scénario 2)

Les résultats de l'analyse de minimisation des coûts sont présentés dans le [tableau 9](#). Ils montrent que le prélèvement par frottis buccal, supervisé ou non, utilisant une trousse maison serait efficient comparativement au prélèvement sanguin selon la perspective du système de soins québécois si la VP d'extraction reste similaire à celle inscrite actuellement *au Répertoire*. En effet, lorsque la VP de l'extraction du matériel génétique est considérée comme similaire entre le frottis buccal et le prélèvement sanguin, les prélèvements par frottis buccal supervisé et non supervisé sont moins chers de 1,7 \$ et de 2,6 \$ par échantillon, respectivement, comparativement au prélèvement sanguin. Quand la VP de l'extraction du matériel génétique à partir du frottis buccal n'est plus semblable à celle du prélèvement sanguin et qu'elle passe à 52,17 pour 20 % des analyses, les prélèvements par frottis buccal supervisé et non supervisé ne seraient pas efficients et seraient plus chers de 2,5 \$ et 1,6 \$ par échantillon, respectivement, comparativement au prélèvement sanguin.

Tableau 9 Scénario 2 – Résultats de l’analyse de minimisation des coûts comparant le coût du prélèvement par frottis buccal avec une trousse maison (supervisé et non supervisé) au prélèvement sanguin en génétique constitutionnelle

| Option de prélèvement | Coût par échantillon | Différence de coût par rapport au prélèvement sanguin |
|--|----------------------|---|
| Scénario de base (VP d’extraction similaire) | | |
| Prélèvement sanguin | 42,00 \$ | |
| Frottis buccal non supervisé | 39,43 \$ | - 2,57 \$ |
| Frottis buccal supervisé | 40,27 \$ | - 1,73 \$ |
| Scénario secondaire (VP d’extraction de 52,17 pour 20 % d’analyses) | | |
| Prélèvement sanguin | 42,00 \$ | |
| Frottis buccal non supervisé | 43,63 \$ | 1,63 \$ |
| Frottis buccal supervisé | 44,47 \$ | 2,47 \$ |

Sigle : VP : valeur pondérée.

6.3 Analyse d’impact budgétaire

Une analyse d’impact budgétaire prenant en considération les coûts liés à l’utilisation potentielle des prélèvements de cellules buccales dans le cadre des analyses en génétique constitutionnelle a été réalisée. Les coûts sont projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois. L’analyse présente le différentiel de coûts entre deux scénarios, soit :

- 1) Le scénario statu quo selon lequel le prélèvement des cellules buccales n’est pas réalisé; et
- 2) Un nouveau scénario selon lequel il est ajouté : deux trusses sont retenues (trousse commerciale et trousse maison).

Elle repose sur des renseignements obtenus de diverses sources, dont la consultation de membres du comité consultatif qui participent au suivi des personnes en génétique constitutionnelle. Les intrants retenus pour les fins de l’analyse sont présentés dans le [tableau 10](#). Les principales hypothèses sont les suivantes :

- Volume: il est estimé que 51 928, 54 512 et 57 979 prélèvements en génétique constitutionnelle pourraient être réalisés au cours des trois prochaines années au Québec.
- Proportions de prélèvements par frottis buccal : considérant que le prélèvement de cellules buccales ne serait utilisé que pour une proportion des analyses au Québec, certains membres du comité consultatif estiment que cela représenterait 10 %, 15 % et 20 % des analyses au cours des trois prochaines années. D’autres membres, se basant sur l’expérience des envois hors Québec, estiment que cette proportion pourrait augmenter jusqu’à 40 % voire 50 % à la troisième année. Cette hypothèse a été testée en analyse de sensibilité.

- Proportion de prélèvements de cellules buccales non supervisés : les membres du comité consultatif considèrent qu'environ 80 % des prélèvements devraient être non supervisés et faits à domicile par l'utilisateur. Selon eux, l'expérience des envois hors Québec a démontré qu'il n'y a pas d'enjeu majeur avec l'autoprélèvement de cellules buccales à domicile.
- Valeur pondérée de l'extraction du matériel génétique à partir du prélèvement par frottis buccal : bien que la majorité des membres du comité consultatif consultés jugent que cette VP est similaire à celle du prélèvement sanguin, comme soulevé pour l'analyse de l'efficacité, une autre VP liée à l'utilisation de deux trousse d'extraction pour 20 % des prélèvements a été testée en analyse de sensibilité.

Il convient de noter qu'aucun coût lié à l'achat d'équipement n'a été considéré. Bien que certains laboratoires puissent avoir besoin de nouvelles trousse d'extraction, de réactifs et de supports de centrifugeuses ou de robots spécialement conçus pour les échantillons de cellules buccales, les membres du comité consultatif estiment que les plateformes automatisées d'extraction et d'analyse auxquelles les laboratoires médicaux ont accès actuellement sont adéquates pour ces deux types de prélèvement.

Tableau 10 Intrants de l'analyse d'impact budgétaire

| Paramètre | | Valeurs (analyses de sensibilité) | Source |
|--|---------------|---|--|
| Nombre total projeté de prélèvements | | Année 1 : 51 928 (± 10 %) Année 2 : 54 512 (± 10 %) Année 3 : 57 979 (± 10 %) | CentraLab 2023-2024 et projections du MSSS |
| Proportions de prélèvements par frottis buccal | | Année 1 : 10 % (15 %) Année 2 : 15 % (20 %) Année 3 : 20 % (40 %) ¹² | Avis du comité consultatif |
| Proportion de prélèvements par frottis buccal non supervisés | | 80 % (70 % - 90 %) | Avis du comité consultatif |
| VP prélèvement par frottis buccal (trousse commerciale) | Supervisé | 14,67 | Avis du comité consultatif; Estimation selon le <i>Formulaire d'évaluation de coûts d'une procédure</i> , Édition 2024-2025 |
| | Non supervisé | 13,83 | Avis du comité consultatif; INESSS 2024 ; Postes Canada 2024 |
| VP prélèvement par frottis buccal (trousse maison) | Supervisé | 9,27 | Estimation selon le <i>Formulaire d'évaluation de coûts d'une procédure</i> , Édition 2024-2025 et INESSS 2024 |
| | Non supervisé | 8,43 | Avis du comité consultatif; INESSS 2024 ; Postes Canada 2024 |
| VP prélèvement sanguin | | 11 | Répertoire , édition 2024-2025 (code 70023) |

¹² CentraLab est une base de données du MSSS qui contient les données de production des laboratoires au Québec.

| Paramètre | Valeurs (analyses de sensibilité) | Source |
|---|--------------------------------------|--|
| VP extraction du matériel génétique - frottis buccal | 31 (52,17 pour 20 % des analyses) | Avis du comité consultatif; Répertoire , édition 2024-2025 (code 75006) |
| VP extraction du matériel génétique - prélèvement sanguin | 31 | Répertoire , édition 2024-2025 (code 75006) |

Sigle : VP : valeur pondérée.

6.3.1 Résultats d'analyse d'impact budgétaire

6.3.1.1 Utilisation de la trousse commerciale

Les résultats des analyses de scénarios d'impact budgétaire figurent au [tableau 11](#). Des analyses de sensibilité ont été réalisées afin de tenir compte de l'incertitude entourant certaines hypothèses, notamment le volume anticipé, la proportion de prélèvements par frottis buccal, la proportion de frottis buccaux non supervisés et la VP (extraction à partir du frottis buccal).

Tableau 11 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire de l'utilisation du prélèvement par frottis buccal avec une trousse commerciale en génétique constitutionnelle

| | AN 1 | AN 2 | AN 3 | TOTAL |
|--|-------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| Scénario statu quo : sans ajout du prélèvement par frottis buccal | | | | |
| Nombre de prélèvements | 51 928 | 54 512 | 57 979 | 164 419 |
| Coûts | 2 180 976 \$ | 2 289 504 \$ | 2 435 118 \$ | 6 905 598 \$ |
| Nouveau scénario : ajout du prélèvement par frottis buccal | | | | |
| Nombre de prélèvements sanguins | 46 735 | 46 335 | 46 383 | 139 454 |
| Coûts | 1 962 878 \$ | 1 946 078 \$ | 1 948 094 \$ | 5 857 051 \$ |
| Nombre de prélèvements par frottis buccal | 5 193 | 8 176 | 11 596 | 24 965 |
| Coûts | 233 666 \$ | 367 940 \$ | 521 788 \$ | 1 123 393 \$ |
| Coût total nouveau scénario | 2 196 544 \$ | 2 314 018 \$ | 2 469 882 \$ | 6 980 444 \$ |
| Impact net | 15 568 \$ | 24 514 \$ | 34 764 \$ | 74 846 \$ |
| Analyse de sensibilité [†] | 3 ans, coûts les plus faibles | | | 67 361 \$ |
| | 3 ans, coûts les plus élevés | | | 179 701 \$ |

[†] Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour évaluer l'impact d'une variation du volume anticipé ($\pm 15\%$), de la proportion de prélèvements par frottis buccal (10 % à 40 %), la proportion de frottis buccal non supervisés (70 % à 90 %) et la VP (extraction à partir du frottis buccal = 52,17 pour 20 % des analyses)

Selon les hypothèses retenues, l'utilisation de cellules buccales prélevées à l'aide d'une trousse commerciale pour les analyses en génétique constitutionnelle pourrait entraîner des coûts additionnels d'environ 75 000 \$ pour le total des trois premières années. Il est estimé qu'environ 25 000 prélèvements par frottis buccal seraient faits durant cette période. Les analyses de sensibilité réalisées montrent que ces coûts additionnels liés à l'utilisation des prélèvements de cellules buccales pourraient varier d'environ 67 400 \$ à 179 700 \$ en trois ans.

6.3.1.2 Utilisation de la trousse maison

Les résultats des analyses de scénarios d'impact budgétaire figurent au [tableau 12](#). Des analyses de sensibilité ont été réalisées afin de tenir compte de l'incertitude entourant certaines hypothèses, notamment le volume anticipée, la proportion de prélèvements par frottis buccal, la proportion de frottis buccaux non supervisés et la VP (extraction à partir du frottis buccal).

Tableau 12 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire de l'utilisation du prélèvement par frottis buccal avec une trousse maison en génétique constitutionnelle




| | AN 1 | AN 2 | AN 3 | TOTAL |
|--|-----------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| Scénario statu quo : sans ajout du prélèvement par frottis buccal | | | | |
| Nombre de prélèvements | 51 928 | 54 512 | 57 979 | 164 419 |
| Coûts | 2 180 976 \$ | 2 289 504 \$ | 2 435 118 \$ | 6 905 598 \$ |
| Nouveau scénario : ajout du prélèvement par frottis buccal | | | | |
| Nombre de prélèvements sanguins | 46 735 | 46 335 | 46 383 | 139 454 |
| Coûts | 1 962 878 \$ | 1 946 078 \$ | 1 948 094 \$ | 5 857 051 \$ |
| Nombre de prélèvements par frottis buccal | 5 193 | 8 176 | 11 596 | 24 965 |
| Coûts | 205 625 \$ | 323 785 \$ | 459 171 \$ | 988 580 \$ |
| Coût total nouveau scénario | 2 168 503 \$ | 2 269 863 \$ | 2 407 265 \$ | 6 845 631 \$ |
| Impact net | - 12 473 \$ | - 19 641 \$ | - 27 853 \$ | - 59 967 \$ |
| Analyse de sensibilité [†] | 3 ans, économies les plus faibles | | | - 65 984 \$ |
| | 3 ans, coûts les plus élevés | | | 44 888 \$ |



[†] Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour évaluer l'impact d'une variation du volume anticipé ($\pm 10\%$), de la proportion de prélèvements par frottis buccal (15 % à 40 %), la proportion de frottis buccaux non supervisés (70 % à 90 %) et la VP (extraction à partir du frottis buccal = 52,17 pour 20 % des analyses).

Selon les hypothèses retenues, l'utilisation de cellules buccales prélevées à l'aide d'une trousse maison pour les analyses en génétique constitutionnelle pourrait entraîner des économies d'environ 60 000 \$ au total pour les trois premières années. Il est estimé qu'environ 25 000 prélèvements par frottis buccal seraient faits durant cette période. Les analyses de sensibilité réalisées montrent que ces économies peuvent atteindre environ 66 000 \$, mais que des coûts additionnels d'environ 45 000 \$ en trois ans peuvent également s'ajouter advenant l'augmentation de la VP de l'extraction de l'ADN des cellules buccales.

CONSTATS, INCERTITUDES ET ENJEUX

Les constats, incertitudes et enjeux soulevés sont issus de l'analyse des données scientifiques ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération par le comité délibératif permanent :

| Dimension de valeur | Constats, incertitudes et enjeux |
|--|--|
|  <p><u>Populationnelle</u></p> | <p>Situation actuelle</p> <ul style="list-style-type: none"> La majorité des analyses réalisées au Québec pour établir le diagnostic des maladies génétiques sont effectuées à partir d'échantillons de sang, alors que certaines réalisées hors du Québec utilisent des échantillons de cellules buccales. <p>Besoins non comblés</p> <ul style="list-style-type: none"> La simplification des méthodes de prélèvement avec l'utilisation des frottis buccaux pourrait améliorer la participation des patients et de leur famille, notamment pour les personnes pour qui la phlébotomie est déconseillée ou difficile, qui sont à mobilité réduite ou résident en région éloignée. |
|  <p><u>Clinique</u></p> | <p>Expérience de soins</p> <ul style="list-style-type: none"> Le prélèvement de cellules buccales est une méthode non effractive, simple à utiliser sans supervision et qui peut être faite à domicile, favorisant ainsi l'acceptabilité et l'autonomisation. <p>Validité analytique et clinique</p> <ul style="list-style-type: none"> Comparativement aux échantillons de sang, les échantillons de cellules buccales sont souvent contaminés par du matériel génétique non humain (flore buccale), sauf chez les nouveau-nés prématurés. Malgré cette contamination, l'ADN provenant des cellules buccales pourrait satisfaire aux exigences quantitatives et qualitatives pour les technologies de séquençage de nouvelle génération (SNG), de séquençage de l'exome (WES), du génome (WGS) et de techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN). Les paramètres de qualité et les résultats de séquençage des analyses effectuées à partir de l'ADN extrait de cellules buccales sont comparables à ceux de sang. Une incertitude demeure pour le séquençage Sanger pour lequel aucune donnée n'a été repérée. |
|  <p><u>Socioculturelle</u></p> | <ul style="list-style-type: none"> L'utilisation des prélèvements de cellules buccales comme source d'ADN par les laboratoires du réseau permettrait de diversifier les méthodes de prélèvement et de proposer des options plus adaptées à la réalité de certains usagers. Aucun changement à ce passage n'est proposé par l'INESSS, mais recommande que chaque laboratoire valide les types de prélèvements acceptables pour une analyse donnée. |

| Dimension de valeur | Constats, incertitudes et enjeux |
|--|--|
|  <p><u>Organisationnelle</u></p> | <p>Trousses et trajectoire des échantillons</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Des trousses de prélèvement de cellules buccales tenant compte des obstacles linguistiques, comprenant des instructions adaptées, des étiquettes et une enveloppe préaffranchie seraient préférables, mais elles nécessitent des ressources pour leur préparation. ▪ La trajectoire des échantillons devrait être adaptée et standardisée dans les différents corridors de services. Une harmonisation des pratiques est souhaitable pour que les laboratoires des différents corridors utilisent les mêmes types de prélèvements pour des analyses similaires. <p>Ressources humaines et matérielles</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ La plupart des laboratoires pourraient facilement ajouter les prélèvements de cellules buccales à leurs types de prélèvements, bien que des ajustements, ainsi que de nouveau réactifs et équipements, puissent être nécessaires. ▪ Le prélèvement de cellules buccales sans supervision à domicile réduirait la pression sur les centres de prélèvement en demandant moins de ressources humaines comparativement aux échantillons sanguins. ▪ Le prélèvement sans supervision à domicile serait adapté à une utilisation courante. Des options supervisées ou par du personnel formé devraient être disponibles pour certains usagers qui ne pourraient pas réaliser eux-mêmes la procédure, pour diverses raisons. |
|  <p><u>Économique</u></p> | <p>Efficience</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le prélèvement par frottis buccal est plus efficace que le prélèvement sanguin selon la seule étude retenue, mais ses résultats ne sont pas transférables au contexte québécois en raison des différences de coûts. ▪ Une analyse de des coûts réalisée dans la perspective du système de soins québécois montre que l'efficience du prélèvement de cellules buccales (supervisé ou non) est incertaine et qu'elle dépend de la trousse utilisée ainsi que de la valeur pondérée de l'extraction du matériel génétique. <p>Analyse d'impact budgétaire</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ L'impact budgétaire du prélèvement par frottis buccal est également incertain et dépend de la trousse utilisée, de la valeur pondérée de l'extraction du matériel génétique et du volume d'analyses. ▪ Il est estimé qu'environ 25 000 prélèvements de cellules buccales seraient réalisés en trois ans advenant son utilisation. ▪ L'utilisation d'une trousse commerciale pourrait entraîner des dépenses supplémentaires d'environ 75 000 \$, et celle de la trousse maison entraînerait plutôt des économies d'environ 60 000 \$ en trois ans. Une augmentation de la VP d'extraction de l'ADN des cellules pourrait toutefois occasionner des dépenses d'environ 45 000 \$ en trois ans. |

Note : Ces cinq dimensions visent à soutenir l'appréciation globale de la valeur, telle que définie dans [l'Énoncé de principes et fondement éthiques](#) de l'INESSS (2021).

RÉSUMÉ DE LA DÉLIBÉRATION ET RECOMMANDATION DE L'INESSS

Délibération du comité délibératif – Approches diagnostiques et dépistage

Les membres du comité délibératif sont unanimement d'avis que le prélèvement de cellules buccales pourrait être utilisé au Québec comme source de matériel pour certaines analyses diagnostiques en génétique constitutionnelle. Cette position repose sur les arguments suivants :

- La majorité des membres considèrent que l'utilisation de ces prélèvements dans le réseau pourrait améliorer l'expérience de soins et la participation des personnes ainsi que de leur famille aux analyses diagnostiques en génétique constitutionnelle.
- Plusieurs membres estiment que des populations pourraient bénéficier du prélèvement de cellules buccales, notamment les enfants prématurés, les personnes qui présentent une condition particulière ou une contre-indication aux phlébotomies.
- Plusieurs membres précisent qu'il est de la responsabilité des laboratoires de déterminer quels types d'échantillons peuvent être utilisés pour une analyse donnée.
- Certains membres estiment que des enjeux d'approvisionnement, de validation analytique et de déploiement à grande échelle pourraient influencer sur le choix des trousse de prélèvement de cellules buccales.
- Certains membres soulignent que la phlébotomie devrait demeurer le standard de pratique pour les analyses diagnostiques en génétique constitutionnelle.
- Certains membres jugent que l'absence de double identification lors des prélèvements à domicile sans supervision pourrait entraîner des erreurs d'étiquetage et des problèmes de traçabilité des échantillons. Selon eux, un prélèvement supervisé durant la consultation médicale ou le conseil génétique pourrait réduire ce risque et accélérer l'acheminement des échantillons vers les laboratoires.
- Étant donné les incertitudes relatives à l'efficacité, certains membres estiment que les coûts associés à l'utilisation du prélèvement de cellules buccales devraient être comparables ou inférieurs à ceux de la phlébotomie.

Recommandation générale de l'INESSS

Au regard des constats dégagés dans chacune des dimensions évaluées et du processus de délibération, l'INESSS recommande que les prélèvements de cellules buccales puissent être utilisés au Québec comme source de matériel pour les analyses diagnostiques en génétique constitutionnelle.

L'application des mesures suivantes pourrait permettre d'encadrer l'utilisation du prélèvement de cellules buccales :

- Chaque laboratoire devrait définir, valider et vérifier analytiquement les types de prélèvements et de trousse acceptables pour les analyses dont il est responsable (exigences de la norme ISO 15189);
- Le jugement des cliniciens et la préférence des usagers doivent être considérés dans le choix d'un type d'échantillon et des modalités de prélèvement;
- Les trousse devraient être disponibles durant les consultations en génétique pour favoriser le prélèvement supervisé ou par du personnel formé;
- Les options de prélèvement sous supervision ou par du personnel formé en centre de prélèvement devraient également être disponibles pour certains usagers qui ne pourraient appliquer eux-mêmes la procédure, pour diverses raisons;
- Des modalités de suivi devraient être mises en place pour documenter l'utilisation des cellules buccales et les coûts engendrés à la suite de cette utilisation.

RÉFÉRENCES

- Blommel JH, Roforth MM, Jerde CR, Karsten CA, Bridgeman AR, Voss JS, *et al.* Evaluating User Experience and DNA Yield from Self-Collection Devices. *J Appl Lab Med* 2024;9(4):704-15.
- Dräger S, Bruni F, Bernasconi M, Hammann-Hänni A, Jirasko V, Tanno A, *et al.* Impact of Swabbing Location, Self-Swabbing, and Food Intake on SARS-CoV-2 RNA Detection. *Microorganisms* 2024;12(3)
- Harty LC, Shields PG, Winn DM, Caporaso NE, Hayes RB. Self-collection of oral epithelial cell DNA under instruction from epidemiologic interviewers. *Am J Epidemiol* 2000;151(2):199-205.
- Hume S, Nelson TN, Speevak M, McCready E, Agatep R, Feilotter H, *et al.* CCMG practice guideline: laboratory guidelines for next-generation sequencing. *J Med Genet* 2019;56(12):792-800.
- Juárez-Cedillo T, Sánchez-García S, Mould-Quevedo JF, García-Peña C, Gallo JJ, Wagner FA, Vargas-Alarcón G. Cost-effective analysis of genotyping using oral cells in the geriatric population. *Genet Mol Res* 2010;9(3):1886-95.
- Kumar A, Skrahina V, Atta J, Boettcher V, Hanig N, Rolfs A, *et al.* Microbial contamination and composition of oral samples subjected to clinical whole genome sequencing. *Front* 2023;14:1081424.
- Matthijs G, Souche E, Alders M, Corveleyn A, Eck S, Feenstra I, *et al.* Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet* 2016;24(1):2-5.
- Said M, Cappiello C, Devaney JM, Podini D, Beres AL, Vukmanovic S, *et al.* Genomics in premature infants: a non-invasive strategy to obtain high-quality DNA. *Sci Rep* 2014;4:4286.
- Shimizu M, Takahashi D, Suzuki S, Shigenari A, Ito S, Miyata S, *et al.* A novel swab storage gel is superior to dry swab DNA collection, and enables long-range high resolution next generation sequencing HLA typing from buccal cell samples. *Hla* 2022;99(6):590-606.
- Souche E, Beltran S, Brosens E, Belmont JW, Fossum M, Riess O, *et al.* Recommendations for whole genome sequencing in diagnostics for rare diseases. *Eur J Hum Genet* 2022;30(9):1017-21.
- Trost B, Walker S, Haider SA, Sung WWL, Pereira S, Phillips CL, *et al.* Impact of DNA source on genetic variant detection from human whole-genome sequencing data. *J Med Genet* 2019;56(12):809-17.

*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

