

Panel de la sclérose latérale
amyotrophique avec ou sans démence
frontotemporale par SNG

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

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

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

Panel de la sclérose latérale amyotrophique avec ou sans démence frontotemporale par SNG

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

Rédaction

Catherine Gravel
Simon Bélanger

Collaboration

Sylvie Arbour
Phuong Hua
Yannick Auclair

Coordination scientifique

Éric Potvin
Cédric Jehanno

Direction

Sylvie Bouchard

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

Membres de l'équipe de projet

Auteur et auteure principaux

Catherine Gravel, M. Sc., D.E.S.S.
Simon Bélanger, M. Sc., M.B.A.

Collaborateur et collaboratrices internes

Sylvie Arbour, Ph. D.
Phuong Hua, M. Sc.
Yannick Auclair, Ph. D.

Coordonnateurs scientifiques

Éric Potvin, Ph. D.
Cédric Jehanno, B. Sc., M.B.A.

Directrice

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

Repérage d'information scientifique

Renaud Lussier, M.S.I.

Soutien administratif

Christine Lemire

Équipe de l'édition

Denis Santerre
Hélène St-Hilaire
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de
Littera Plus, révision linguistique
Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2022
Bibliothèque et Archives Canada, 2022
ISBN 978-2-550-91110-4 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2022

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.
Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Panel de la sclérose latérale amyotrophique avec ou sans démence frontotemporale par SNG. Rapport d'évaluation sur le rapatriement d'analyses réalisées hors Québec. État des pratiques rédigé par Catherine Gravel et Simon Bélanger. Québec, Qc : INESSS, 2022. 26 p.

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

Comité consultatif

Pour ce rapport, les membres du comité d'experts sont (en ordre alphabétique) :

M^{me} Nancy Anoya, conseillère en génétique certifiée, Centre universitaire de santé McGill (CUSM), Institut et hôpital neurologiques de Montréal et Hôpital de Montréal pour enfants

D^r Romain Cayrol, neuropathologiste, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

M^{me} Khadijé Jizi, conseillère en génétique certifiée, CHU Sainte-Justine

D^r Xavier Rodrigue, physiatre, CHU de Québec – Université Laval, Hôpital de l'Enfant-Jésus et médecine de réadaptation, Institut de réadaptation en déficience physique de Québec (IRD PQ), CIUSSS de la Capitale-Nationale

D^r Jean-François Soucy, généticien médical spécialisé en génétique moléculaire clinique, CHU Sainte-Justine

D^r Paolo Vitali, neurologue, Institut universitaire en santé mentale Douglas, Département de neurologie et neurochirurgie, Faculté de médecine, Université McGill

Déclaration d'intérêts

Les conflits d'intérêts déclarés ont été jugés nuls pour la majorité des experts et de faibles à modérés pour deux d'entre eux.

Responsabilité

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

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	IV
SIGLES ET ACRONYMES.....	VII
MISE EN CONTEXTE ET MANDAT.....	1
1 MÉTHODOLOGIE.....	2
2 ANALYSE ÉVALUÉE.....	3
2.1 Demandeur et laboratoire désigné.....	3
2.2 Nom et objectif de l'analyse.....	3
2.3 Méthode analytique proposée.....	3
3 CONTEXTE CLINIQUE.....	4
3.1 Brève description de la maladie ciblée.....	4
3.1.1 Sclérose latérale amyotrophique.....	4
3.1.2 Démence frontotemporale.....	4
3.2 Population ciblée et indications cliniques.....	5
3.3 Algorithme diagnostique proposé.....	5
4 VALIDITÉ CLINIQUE.....	7
4.1 Preuves fournies par le demandeur.....	7
4.1.1 Validité clinique des gènes inclus dans les analyses.....	7
4.2 Validité clinique selon la littérature scientifique.....	7
4.2.1 Rendement diagnostique des analyses proposées.....	7
4.2.2 Gènes les plus fréquemment associés à la SLA/DFT (<i>C9orf72</i> , <i>SOD1</i> , <i>FUS</i> et <i>TARDBP</i>).....	8
4.2.3 Gène <i>ATXN2</i>	8
4.2.4 Diagnostics différentiels.....	9
5 UTILITÉ CLINIQUE.....	10
5.1 Perspective du demandeur.....	10
5.2 Utilité clinique selon des études de synthèse.....	10
5.3 Positionnement international sur l'analyse de panels de gènes par SNG dans la prise en charge des conditions visées.....	11
6 CONSIDÉRATIONS D'IMPLANTATION.....	13
6.1 Volet clinique.....	13
6.1.1 Importance et complexité du conseil génétique.....	13
6.1.2 Algorithme clinique.....	13
6.2 Volet organisationnel.....	14
6.2.1 Qualité du service offert au Québec.....	14
6.2.2 Planification des besoins, disponibilité des ressources et répercussions sur les interventions subséquentes.....	15
6.2.3 Gestion des demandes d'analyse et de l'accès aux données de séquençage de l'exome.....	16

6.3	Dimensions éthiques, sociales et juridiques	17
6.3.1	Accès aux données de séquençage de l'exome et divulgation des découvertes fortuites	17
6.3.2	Trajectoire de soins et répercussions sur le patient et la famille.....	17
6.3.3	Cadre légal de l'aide médicale à mourir au Québec	18
7	ANALYSE ÉCONOMIQUE	19
7.1	Revue de la documentation scientifique	19
7.2	Impact budgétaire	19
7.3	Enjeux économiques.....	21
	CONCLUSION	23
	RÉFÉRENCES.....	24

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Étapes et méthodes analytiques proposées pour l'investigation moléculaire de la SLA/DFT	3
Tableau 2	Critères d'El Escorial pour le diagnostic de la SLA	5
Tableau 3	Rendement diagnostique des analyses proposées pour le diagnostic moléculaire de la SLA/DFT	7
Tableau 4	Études cliniques actives en recrutement ou en voie de recrutement au Canada pour la SLA/DFT nécessitant la stratification des patients en fonction de biomarqueurs génétiques*	10
Tableau 5	Impact budgétaire de l'introduction au répertoire des analyses moléculaires proposées pour l'investigation de la SLA/DFT	21

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Algorithme d'investigation moléculaire de la sclérose latérale amyotrophique avec ou sans démence frontotemporale.....	6
----------	--	---

RÉSUMÉ

Mise en contexte et mandat

Les demandes d'autorisation visant des services de biologie médicale non disponibles au Québec impliquent majoritairement le séquençage à haut débit de plusieurs gènes en simultané selon une approche dite de nouvelle génération. Or, les laboratoires de la province possèdent la technologie et l'expertise pour effectuer ces analyses. Dans l'optique de réaliser des économies d'échelle et de favoriser une utilisation plus judicieuse des fonds publics, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a entrepris, sous la gouvernance du Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM), de rapatrier rapidement plusieurs analyses effectuées par séquençage de nouvelle génération (SNG). Le déploiement de ce vaste projet entraîne indubitablement des possibilités et des risques pour l'offre de services globale et impose une réflexion à cet égard.

À la demande du MSSS, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) réalise une appréciation rapide de la pertinence, des enjeux et, lorsque cela est opportun, des modalités optimales d'implantation associés au rapatriement de ces analyses, et ce, dans la perspective globale du système de santé québécois. Le présent rapport traite spécifiquement de l'analyse des panels de gènes par SNG destinés au diagnostic moléculaire de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) avec ou sans démence frontotemporale (DFT).

Méthodologie

La démarche comprend une revue rapide de la documentation scientifique et grise pour les volets clinique et économique, une analyse d'impact budgétaire ainsi que des consultations auprès d'experts québécois. Seuls les documents présentant des données de synthèse ou des recommandations relatives à l'utilisation d'un test par SNG pour établir le diagnostic moléculaire de la sclérose latérale amyotrophique avec ou sans démence frontotemporale (SLA/DFT) ont été retenus. L'INESSS a mis sur pied un comité consultatif où les membres ont été invités à s'exprimer sur les différents enjeux et éléments d'implantation associés au rapatriement de l'analyse proposée. Les constats finaux sont issus de la triangulation des données scientifiques, des positions prises par les principales sociétés savantes consultées ainsi que des données contextuelles et des savoirs expérientiels recueillis.

Contextes cliniques et analyses proposées

La SLA et la DFT sont des maladies neurodégénératives progressives dont l'issue est fatale. Elles se développent généralement à l'âge adulte et partagent d'importantes caractéristiques cliniques, pathologiques et génétiques. Environ 10 % des cas de SLA et 40 % des DFT sont de forme familiale. Pour identifier l'anomalie génétique potentiellement responsable de la SLA/DFT (corrélation génotype / phénotype) et ainsi orienter la prise en charge des patients atteints et de leur famille, le demandeur propose

le déploiement d'une offre de services de diagnostic moléculaire qui comporte deux étapes. La première étape consiste en l'analyse des gènes à plus fort rendement diagnostique ou pour lesquels des études cliniques sont en cours (*C9orf72*, *ATXN2*, *SOD1*, *FUS* et *TARDBP*). La seconde étape consiste en un panel virtuel de 22 gènes associés à la SLA/DFT analysés à partir des données de séquençage de l'exome. Cette seconde étape sera offerte uniquement dans les cas familiaux ou précoces à la suite d'un résultat négatif suivant l'analyse des principales cibles.

Validité clinique

Le choix des gènes analysés a été effectué en s'appuyant sur la littérature et sur la ressource PanelApp (Genomics England, Royaume-Uni).

Sur la base des données disponibles, le rendement diagnostique de l'analyse des principales cibles (étape 1) se situe entre 13 % et 28 % pour les formes sporadiques et entre 63 % et 82 % pour les formes familiales ou précoces. Le rendement diagnostique du panel de 22 gènes n'est pas connu.

Utilité clinique

La confirmation d'une étiologie génétique à la suite des investigations moléculaires permet d'accéder à certaines études cliniques, de fournir de l'information sur le pronostic et l'histoire naturelle de la maladie, de guider le conseil génétique et d'offrir des tests prédictifs aux apparentés. L'analyse génétique permet également aux personnes atteintes de prendre des décisions éclairées portant sur divers aspects de leur vie – p. ex. carrière, planification familiale, soins palliatifs, mode de vie.

Considérations d'implantation

Les renseignements issus de la littérature et de la consultation des experts convergent sur le fait que les investigations moléculaires de la SLA/DFT doivent être priorisées sur la base d'une combinaison de données relatives à la présentation clinique et aux antécédents familiaux. À cet égard, pour soutenir le déploiement de cette offre de services, un algorithme clinique est présenté. Une consultation en neurologie ou en génétique médicale ainsi que l'application de critères cliniques et paracliniques sont préalables aux analyses moléculaires. À la lumière des consultations réalisées, même si l'offre de services de diagnostic moléculaire de cette maladie paraît globalement en accord avec les besoins des patients, certaines préoccupations liées à la séquence des analyses ou entourant leur réalisation au Québec ont été soulignées et devraient être explorées pour assurer la pertinence et l'implantation optimale du service offert.

Notamment, de l'avis de certains experts, afin de réduire les risques de découverte de variants de signification incertaine, l'analyse du gène *C9orf72* devrait être effectuée en première intention, puisqu'elle permet d'expliquer jusqu'à 45 % des formes familiales. Les gènes *ATXN2*, *SOD1* et *FUS* seraient analysés en seconde intention compte tenu des essais cliniques en cours. L'investigation du gène *TARDBP* ne devrait pas être offerte dans les cas sporadiques compte tenu de l'absence d'essais cliniques et la difficulté du conseil génétique pour les apparentés. Par ailleurs, étant donné les

répercussions d'un résultat positif ou incertain sur le patient et sa famille, les investigations moléculaires de la SLA/DFT devraient être faites dans un contexte de génétique clinique et inclure un conseil génétique formel.

Lors des consultations, certaines préoccupations d'ordre plus générique et non spécifiquement applicables à l'offre de services de diagnostic moléculaire de la SLA/DFT ont également été relevées. Des experts sont d'avis que la qualité du service de diagnostic moléculaire de même que le temps réponse devront être comparables à ceux actuellement offerts par les laboratoires externes et qu'ils devront être uniformes dans toute la province. Certaines préoccupations portent sur l'absence de politiques claires relativement à la gestion et la divulgation des variants de signification incertaine, sur l'accès aux données de séquençage de l'exome advenant un résultat négatif par panel ciblé et sur la divulgation des découvertes secondaires.

Analyse économique

Aucune étude de nature économique transposable au contexte québécois n'a été repérée. L'INESSS n'est donc pas en mesure de statuer sur l'efficacité de l'analyse de panels de gènes pour établir le diagnostic moléculaire de la SLA/DFT par SNG en contexte clinique.

En ce qui concerne l'analyse d'impact budgétaire, le rapatriement des analyses de panels de gènes associés à la SLA/DFT et d'autres analyses moléculaires ciblées pourrait générer des économies de près de 146 000 \$ à 259 459 \$ sur trois ans. Bien que les analyses de sensibilité tiennent compte de la variation du nombre de tests, il n'est pas prévu que le volume de ces analyses augmente de façon significative sur un horizon temporel de trois ans. À cet égard, le MSSS devrait mettre en œuvre des actions pour s'en assurer. Par ailleurs, des coûts pourraient être à prévoir pour offrir un niveau de service analytique et postanalytique équivalent à celui actuellement proposé par les laboratoires hors Québec.

Conclusion

Les constats et conclusions du présent rapport sont fondés sur une revue rapide de la littérature scientifique et grise de même que sur les données contextuelles et les savoirs expérientiels. La démarche consiste en une analyse rapide des risques pour guider la décision ministérielle concernant le rapatriement des analyses destinées à établir diagnostic moléculaire de la SLA/DFT. Dans le cadre du présent exercice, aucune préoccupation importante n'a été relevée et l'information recueillie soutient la pertinence de rapatrier ces analyses. Toutefois, des incertitudes liées à la séquence des analyses ou entourant leur réalisation au Québec ont été soulevées et mériteraient d'être explorées pour assurer la pertinence et l'implantation optimale de ces tests. Les conclusions sur les économies potentielles annoncées suggèrent également la prudence.

SUMMARY

Amyotrophic lateral sclerosis with or without frontotemporal dementia NGS panel

Background and mandate

Requests for authorization of medical laboratory services that are not available in Québec are mainly for high-throughput multigene sequencing using the so-called next-generation approach. The province's laboratories have the technology and expertise to perform these tests. With a view to achieving economies of scale and promoting more judicious use of public funds, the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) has undertaken, under the governance of the Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM), to promptly repatriate several next-generation sequencing (NGS)-based tests. The rollout of this vast project undoubtedly entails opportunities and risks with respect to for the overall offer of services and requires reflection in this regard.

At the MSSS's request, the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) is conducting a rapid assessment of the relevance, the issues and, when appropriate, the optimal implementation mechanisms concerning the repatriation of these tests, this from the overall perspective of Québec's health-care system. This report deals specifically with the analysis of NGS gene panels for the molecular diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) with or without frontotemporal dementia (FTD).

Methodology

The process included a rapid review of the scientific and grey literature regarding the clinical and economic aspects, a budget impact analysis, and consultations with Québec experts. Only documents containing synthesis data or recommendations concerning the use of an NGS test for the molecular diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis with or without frontotemporal dementia (ALS/FTD) were selected. INESSS set up an advisory committee, whose members were invited to express their views on the different implementation issues and aspects regarding the repatriation of the proposed tests. The final findings are based on the triangulation of the scientific data, the positions of the main learned societies consulted, and the contextual data and experiential knowledge that had been gathered.

Clinical contexts and proposed tests

ALS and FTD are progressive neurodegenerative diseases with fatal outcomes. They usually develop in adulthood and share important clinical, pathological and genetic features. Approximately 10% of ALS cases and 40% of FTD cases are familial. To identify the genetic abnormality potentially responsible for ALS/FTD (genotype-phenotype correlation) and thus guide the management of affected individuals and their families, the

requester is proposing the launch of an offer of services for a two-step molecular diagnosis. The first step consists in analyzing the genes with a higher diagnostic yield or for which clinical studies are underway (*C9orf72*, *ATXN2*, *SOD1*, *FUS* and *TARDBP*). The second step is a virtual panel of 22 ALS/FTD genes analyzed from exome sequencing data. This step will be offered only in familial or early cases when the result of the analysis of the main targets is negative.

Clinical validity

The choice of genes to be analyzed was based on the literature and the PanelApp resource (Genomics England, UK).

Based on the available data, the diagnostic yield of the main target analysis (step 1) ranges from 13% to 28% for sporadic forms and from 63% to 82% for familial or early forms of SLA/DFT. The diagnostic yield of the 22-gene panel is not known.

Clinical utility

Confirmation of a genetic etiology through molecular investigations permits access to clinical studies, provides information on the prognosis and natural history of the disease, guides genetic counselling and enables one to offer predictive testing to relatives. Genetic analysis also enables affected individuals to make informed decisions about various aspects of their lives, such as career, family planning, palliative care, and lifestyle.

Implementation considerations

Information from both the literature and the expert consultations indicate that molecular investigations of ALS/FTD should be prioritized on the basis of a combination of clinical presentation and family history data. In this regard, to support the rollout of this offer of service, a clinical algorithm is presented. A neurology or medical genetics consultation and the application of clinical and paraclinical criteria are prerequisites for molecular testing. In light of the consultations held, even if the offer of molecular diagnostic services for this disease generally appears to be in line with patients' needs, some concerns regarding the sequence of testing and how it will be performed in Quebec were highlighted and should be explored to ensure the relevance and optimal implementation of the service offered.

For example, in the opinion of some experts, to reduce the risk of discovering variants of uncertain significance, the *C9orf72* gene should be investigated first because it accounts for up to 45% of the familial forms. The *ATXN2*, *SOD1*, and *FUS* genes would be analyzed second, given the ongoing clinical trials. An investigation of the *TARDBP* gene should not be proposed in sporadic cases because of the absence of clinical trials and the difficulty of genetic counseling. Furthermore, given the impact of a positive or uncertain result on the patient and their family, molecular investigations of ALS/FTD should be carried out in a clinical genetics context including a formal genetic counseling.

During the consultations, several more generic concerns not specifically applicable to the offer of molecular diagnostic services for ALS/FTD were also identified. Some experts feel that both the quality of the molecular diagnostic service and the turnaround time should be comparable to those currently offered by outside laboratories and be uniform across the province. Concerns were raised about the absence of clear policies regarding the management and disclosure of variants of uncertain significance, access to exome sequencing data in the event of a negative targeted panel result, and the disclosure of secondary findings.

Economic analysis

No economic studies transposable to the Québec context were found. INESSS is therefore not in a position to rule on the efficiency of gene panel analysis to establish the molecular diagnosis of ALS/FTD by NGS in clinical settings.

As for the budget impact analysis, repatriating ALS/FTD gene panel analysis and other targeted molecular analyses could generate savings of close to \$146,000 to \$259,459 over 3 years. Although the sensitivity analyses take variation in the number of tests into account, the volume of these tests is not expected to increase significantly over a 3-year time horizon. In this regard, the MSSS should take steps to ensure that it does not. In addition, costs could be anticipated for offering a level of testing and posttesting service equivalent to that currently offered by laboratories outside Quebec.

Conclusion

Findings and conclusions in this report are based on a rapid review of the scientific and grey literature and on contextual data and experiential knowledge. The approach consists of a rapid risk analysis to guide the ministerial decisions regarding the repatriation and implementation of tests for the molecular diagnosis of ALS/FTD. During this exercise, no significant concerns were raised, and the information gathered supports the relevance of repatriating these tests. However, uncertainties regarding the sequence of testing and how it will be performed in Québec were raised and should be investigated to ensure these tests' relevance and optimal implementation. As well, the conclusions concerning the potential savings indicated in this report should be viewed with caution.

SIGLES ET ACRONYMES

ANPGM	Association nationale des praticiens de génétique moléculaire
CQGC	Centre québécois en génomique clinique
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
DFT	Démence frontotemporale
DSQ	Dossier santé Québec
EFNS	European Federation of the Neurological Societies
ENS	European Neurological Society
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
HAS	Haute Autorité de Santé
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NMP	Neurone moteur périphérique
NMC	Neurone moteur central
RQDM	Réseau québécois de diagnostic moléculaire
SLA	Sclérose latérale amyotrophique
SLA/DFT	Sclérose latérale amyotrophique avec ou sans démence frontotemporale
SNG	Séquençage de nouvelle génération
WES	Séquençage de l'exome entier (de l'anglais <i>whole exome sequencing</i>)
WGS	Séquençage du génome complet (de l'anglais <i>whole genome sequencing</i>)

MISE EN CONTEXTE ET MANDAT

Les demandes d'autorisation visant des services de biologie médicale non disponibles au Québec impliquent majoritairement le séquençage à haut débit de plusieurs gènes en simultané selon une approche dite de nouvelle génération. Or, les laboratoires de la province possèdent la technologie et l'expertise pour effectuer ces analyses. Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) anticipe que le rapatriement de ces analyses pourrait générer des économies d'échelle en plus de favoriser une utilisation plus judicieuse des ressources, qui serait mieux adaptée à la réalité du Québec. Sous la gouvernance du Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM), dont fait partie le Centre québécois de génomique clinique (CQGC), un vaste projet visant à rapatrier rapidement plusieurs analyses effectuées par SNG a été enclenché en juillet 2020.

À la demande du MSSS, l'INESSS a réalisé une évaluation rapide de la pertinence et des enjeux associés au rapatriement de chacune de ces analyses, et ce, dans la perspective globale du système de santé québécois. L'information relative à chaque analyse, qui a été captée par l'INESSS, est consolidée dans des documents individuels comme celui-ci. Le présent rapport a comme objectif de documenter la pertinence d'analyser un panel de gènes par SNG pour établir le diagnostic moléculaire de la sclérose latérale amyotrophique avec ou sans démence frontotemporale (SLA/DFT).

1 MÉTHODOLOGIE

La démarche comprend une revue rapide de la documentation scientifique et grise pour les volets clinique et économique, une analyse de l'impact budgétaire ainsi que des consultations auprès d'experts locaux. Seuls les documents de synthèse ou présentant des recommandations associées à l'utilisation d'un test par SNG pour établir le diagnostic moléculaire de la SLA/DFT ont été retenus. La sélection des documents et l'extraction de l'information pertinente ont été effectuées par des professionnels scientifiques. Une synthèse narrative des données extraites a été réalisée.

L'INESSS a mis sur pied un comité consultatif dont les membres ont été invités à s'exprimer sur les différents enjeux associés au rapatriement des analyses proposées. Les associations et ordres professionnels ont été sollicités pour le recrutement des membres de ce comité. Toutes les personnes consultées ont rempli un formulaire de déclaration des conflits d'intérêts et de rôles.

Les constats finaux sont issus de la triangulation des données scientifiques, des positions prises par les principales sociétés savantes consultées ainsi que des données contextuelles et des savoirs expérientiels recueillis.

Pour plus d'information, la méthodologie d'évaluation est détaillée dans le document *Annexes complémentaires* de ce rapport (Annexe A).

2 ANALYSE ÉVALUÉE

2.1 Demandeur et laboratoire désigné

La demande provient du Centre universitaire de santé McGill (CUSM) qui est le seul site désigné pour l'investigation moléculaire de cette condition selon la cartographie actuelle du RQDM.

2.2 Nom et objectif de l'analyse

L'analyse du panel de gènes de la SLA/DFT a pour objectif d'identifier l'anomalie génétique potentiellement responsable de cette condition chez les patients atteints (corrélation génotype / phénotype).

2.3 Méthode analytique proposée

L'offre de services comporte quatre analyses moléculaires effectuées en deux étapes séquentielles selon les méthodes présentées au [tableau 1](#).

Tableau 1 Étapes et méthodes analytiques proposées pour l'investigation moléculaire de la SLA/DFT

ÉTAPES	GÈNE / ANALYSE MOLÉCULAIRE	MÉTHODE ANALYTIQUE
1	<i>C9orf72</i> Génotypage des répétitions hexanucléotidiques (G ₄ C ₂) de l'intron 1	Trousse commerciale AmplideX ^{MC} <i>C9orf72</i> (Asuragen ^{MC})
	<i>ATXN2</i> Génotypage des répétitions trinuécléotidiques (CAG) de l'exon 1	Combinaison d'une PCR et d'une PCR <i>repeat-primed</i> suivie d'une électrophorèse capillaire sur ABI Genetic Analyzer (<i>Applied Biosystems</i>)
	<i>SOD1, FUS, TARDBP</i> Séquençage de moyen débit	SNG sur l'appareil MiSeq ^{MC} System (Illumina ^{MC})
2	22 gènes supplémentaires associés à la SLA/DFT Séquençage à haut débit	Panel virtuel de gènes analysés à partir du SNG de l'exome effectué au CQGC

Sigles : CQGC : Centre québécois de génomique clinique; PCR : réaction de polymérisation en chaîne (de l'anglais *polymerase chain reaction*); SLA/DFT : sclérose latérale amyotrophique avec ou sans démence frontotemporale; SNG : séquençage de nouvelle génération.

3 CONTEXTE CLINIQUE

3.1 Brève description de la maladie ciblée

La SLA et la DFT sont des maladies neurodégénératives progressives dont l'issue est fatale. Elles se développent généralement à l'âge adulte et partagent d'importantes caractéristiques cliniques, pathologiques et génétiques [Pecoraro *et al.*, 2020; Roggenbuck et Fong, 2020].

3.1.1 Sclérose latérale amyotrophique

La SLA se caractérise par la dégénérescence des neurones moteurs dans le cerveau et la moelle épinière. Cette dégénérescence cause une faiblesse musculaire, une paralysie progressive et, le cas échéant, la mort au cours des deux à cinq ans après l'apparition des symptômes [Pecoraro *et al.*, 2020; Roggenbuck et Fong, 2020]. La majorité des cas sont sporadiques alors qu'environ 10 % sont familiaux. Ces derniers sont souvent à transmission autosomique dominante avec une pénétrance complète, quoique des cas d'hérédité autosomique récessive et dominante liée à l'X aient été rapportés [Pecoraro *et al.*, 2020; Roggenbuck et Fong, 2020; Burgunder *et al.*, 2011]. La forme héréditaire de SLA présente une distribution égale dans les genres, mais elle tend à apparaître plus tôt que la forme sporadique (moyenne d'âge de 46 ans contre 60 ans) [Burgunder *et al.*, 2011].

Le taux de prévalence de la SLA est de 3 à 10 sur 100 000 chez les populations d'Europe et des États-Unis [Pecoraro *et al.*, 2020]. Au Canada, aucune donnée récente n'est disponible¹. Au Québec, le taux d'incidence de la SLA a augmenté de façon significative chez les personnes de 65 ans ou plus, passant de 4,68 sur 100 000 personnes-années pour la période 1985-2004 à 12,22 sur 100 000 personnes-années pour 2005-2009 dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean [Lareau-Trudel *et al.*, 2013].

3.1.2 Démence frontotemporale

La DFT est un trouble progressif du comportement et du langage d'apparition insidieuse associé à une dégénérescence des lobes frontaux et temporaux [Roggenbuck et Fong, 2020; Olney *et al.*, 2017]. Environ 40 % de ces cas de démence sont familiaux, généralement selon un mode de transmission autosomique dominant avec une pénétrance variable et liée à l'âge [Roggenbuck et Fong, 2020]. La distribution des genres est égale. L'apparition de la DFT commence généralement entre 45 et 65 ans [Huang, 2021; NHS, 2020]. Son taux de prévalence est de 1 à 460 sur 100 000 personnes et son incidence est de 0 à 30 sur 100 000 personnes-années à travers le monde [Hogan *et al.*, 2016]. Aucune donnée n'a été repérée pour le Canada ou le Québec.

¹ Selon une revue systématique, au Canada, le taux d'incidence annuel (brut) se situait entre 2,2 sur 100 000 (Nouvelle-Écosse) et 2,4 sur 100 000 (Terre-Neuve-et-Labrador) durant la période 2000-2004. En Ontario, ce taux était de 1,63 sur 100 000 en 1978-1982. Aucune donnée n'était disponible pour les autres provinces [Wolfson *et al.*, 2009].

Il n'existe présentement aucun traitement curatif. La prise en charge des personnes atteintes de SLA et de DFT sont des mesures de soutien, soit un soutien face à un handicap, une thérapie du langage ou un traitement médicamenteux contre des symptômes [Huang, 2021; NHS, 2020; Rubin, 2020; Olney *et al.*, 2017] ou visant à ralentir la progression de la maladie [INESSS, 2019; Brown et Al-Chalabi, 2017; INESSS, 2001].

3.2 Population ciblée et indications cliniques

Ces analyses sont destinées aux patients atteints de SLA avec ou sans DFT. Les critères d'El Escorial [Brooks *et al.*, 2000; Brooks, 1994] qui permettent de poser un diagnostic clinique définitif ou probable de SLA sont préalables aux investigations génétiques (tableau 2). Le diagnostic clinique est défini par l'association de signes de dégénérescence du neurone moteur périphérique (NMP) et du neurone moteur central (NMC) et par leur extension progressive à d'autres régions du corps.

Tableau 2 Critères d'El Escorial pour le diagnostic de la SLA

SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE			
POSSIBLE	PROBABLE AVEC EXAMENS PARACLINIQUES	PROBABLE	DÉFINIE
NMC + NMP dans 1 région	NMC + NMP dans 1 région	NMC + NMP dans 2 régions	NMC + NMP dans 3 régions
NMC dans 2 régions	NMC dans 1 région + NMP par ENMG dans ≥ 2 membres		
NMP rostral / NMC			

Source : Brooks *et al.*, 2000; Brooks, 1994.

Sigles : ENMG : électroneuromyographie; NMC : neurone moteur central; NMP : neurone moteur périphérique.

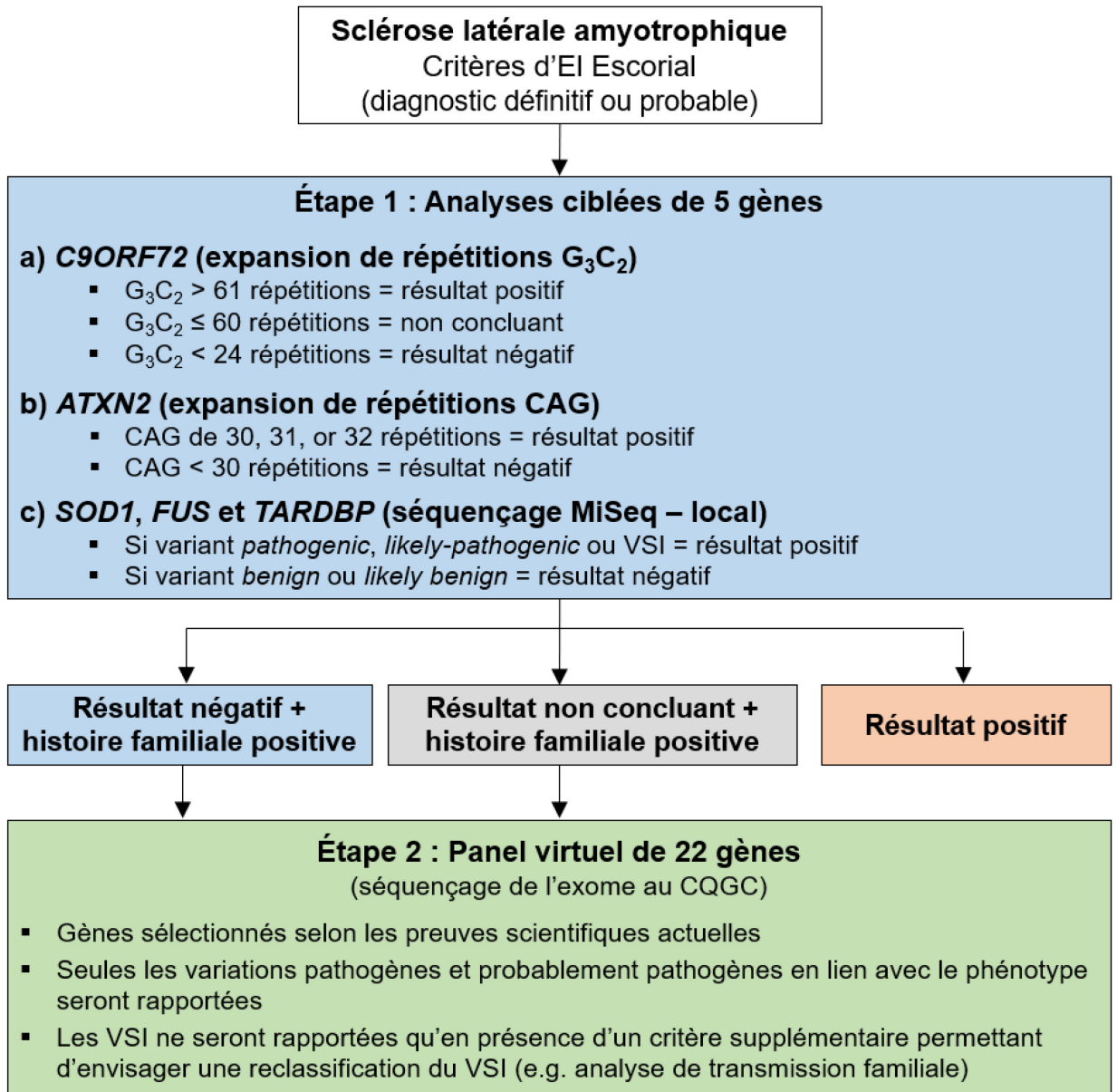
3.3 Algorithme diagnostique proposé

L'algorithme de diagnostic moléculaire proposé par le demandeur est présenté à la figure 1. L'investigation des formes sporadiques, qui représentent environ 85 % des patients, comprend l'analyse de l'expansion des répétitions des gènes *C9orf72* et *ATNX2* ainsi que le séquençage des gènes *SOD1*, *FUS* et *TARDBP*. Aucune autre analyse ne sera réalisée en raison du rendement diagnostique faible, voire nul, des autres gènes connus et du peu d'utilité clinique des investigations supplémentaires.

Pour les formes familiales ou sporadiques précoces² (c.-à-d. avec forte suspicion d'une origine génétique), l'algorithme consiste d'abord à tester les gènes à plus fort rendement diagnostique, comme proposé pour les cas sporadiques, soit les gènes *C9orf72*, *SOD1*, *FUS* et *TARDBP*, lesquels expliquent plus de 60 % des cas familiaux, ainsi que le gène *ATNX2* pour lequel il existe des essais cliniques. Advenant un résultat négatif, le panel de 22 gènes sera offert en seconde intention.

² Les formes précoces sont définies par l'apparition de symptômes avant l'âge de 40 ans selon l'Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (France) [ANPGM, 2018].

Figure 1 Algorithme d'investigation moléculaire de la sclérose latérale amyotrophique avec ou sans démence frontotemporale



Sources : figure tirée et adaptée du document de validation de l'analyse présenté au RQDM par le demandeur en date du 10 mai 2021. L'algorithme a été élaboré selon les données publiées [Gossye *et al.*, 2020; Pulst, 2019; Siddique et Siddique, 2019; Byrne *et al.*, 2012] et la pratique clinique actuelle au Québec.

Sigles : CQGC : Centre québécois de génomique clinique; VSI : variant de signification incertaine.

4 VALIDITÉ CLINIQUE

En génétique héréditaire, la validité clinique d'un panel multigénique analysé par séquençage est déterminée, entre autres, par l'association des gènes du panel avec la maladie ciblée. Le panel devrait donc inclure tous les gènes dans lesquels des variants pathogéniques ont été clairement reconnus comme responsables de la maladie (corrélation génotype / phénotype).

4.1 Preuves fournies par le demandeur

4.1.1 Validité clinique des gènes inclus dans les analyses

Les gènes à plus fort rendement diagnostique (*C9orf72*, *SOD1*, *FUS* et *TARDBP*) et le gène *ATXN2* ont été déterminés selon la littérature scientifique [Gossye *et al.*, 2020; Pulst, 2019; Siddique et Siddique, 2019; Byrne *et al.*, 2012] et la pratique actuelle au Québec.

Les 22 gènes inclus dans le panel virtuel ont été déterminés en s'appuyant, entre autres, sur la ressource PanelApp (Genomics England, Royaume-Uni) et la littérature scientifique. La démarche de sélection de ces gènes et le rationnel de décision sont intégralement présentés à l'annexe F. Le niveau de preuve associé à chacun des gènes y est également indiqué (tableau F-1). En résumé, au total, 37 gènes ont été considérés, desquels 22 ont été retenus par le demandeur sur la base des preuves scientifiques disponibles au moment de l'évaluation.

4.2 Validité clinique selon la littérature scientifique

4.2.1 Rendement diagnostique des analyses proposées

Le rendement diagnostique des analyses moléculaires varie selon la présence ou non d'antécédents familiaux. Les données sur le rendement diagnostique pour chacune des cibles proposées par le demandeur sont présentées au [tableau 3](#) et elles sont plus amplement abordées dans les paragraphes suivants. Le rendement relatif à l'analyse des 22 gènes du panel virtuel n'est pas connu.

Tableau 3 Rendement diagnostique des analyses proposées pour le diagnostic moléculaire de la SLA/DFT

ÉTAPE ANALYTIQUE	GÈNE / TEST	RENDEMENT DIAGNOSTIQUE, %	
		FORME SPORADIQUE	FORME FAMILIALE
1	<i>C9orf72</i>	5 - 20	39 - 45
	<i>SOD1</i>	3	15 - 20
	<i>FUS</i>	rare	3 - 8
	<i>TARDBP</i>	rare	1 - 4
	<i>ATXN2</i>	5	5
2	Panel virtuel (22 gènes)	n. d.	n. d.

Sources : Pecoraro *et al.*, 2020; Iacoangeli *et al.*, 2019; Sproviero *et al.*, 2017; Zou *et al.*, 2017.

4.2.2 Gènes les plus fréquemment associés à la SLA/DFT (*C9orf72*, *SOD1*, *FUS* et *TARDBP*)

Les formes héréditaires connues de SLA/DFT sont causées par des variations pathogènes touchant l'un des gènes responsables, dont les plus fréquents sont *C9orf72*, *SOD1*, *FUS* et *TARDBP* [Pecoraro *et al.*, 2020].

Il est estimé que l'expansion des répétitions hexanucléotidiques pathogènes dans l'intron 1 du gène *C9orf72* est responsable d'environ 40 % des formes familiales et de 5 % à 20 % des formes sporadiques de la maladie [Pecoraro *et al.*, 2020; Iacoangeli *et al.*, 2019; Siddique et Siddique, 2019]. Les allèles qui ont moins de 20 répétitions ne causent pas la SLA alors que ceux qui ont au moins 30 répétitions sont pathogènes. Les allèles intermédiaires (entre 20 et 29 répétitions) sont considérés comme des facteurs de risque à pénétrance incomplète [Iacoangeli *et al.*, 2019; Siddique et Siddique, 2019]. La prévalence d'une expansion pathogénique dans les cas de SLA est plus rare dans les populations d'Asie (2 % à 6 %) que chez les descendants d'Européens (environ 35 %) [Pecoraro *et al.*, 2020; Roggenbuck et Fong, 2020; Zou *et al.*, 2017].

Des variations pathogènes du gène *SOD1* sont trouvées dans 15 % à 20 % des cas familiaux et dans 3 % des cas sporadiques. Les gènes *FUS* et *TARDBP* sont respectivement altérés dans 3 % à 8 % et 1 % à 4 % des formes familiales, et très rarement mutés dans les formes sporadiques [Siddique et Siddique, 2019; Zou *et al.*, 2017].

Les caractéristiques cliniques associées à chacun de ces quatre gènes sont présentées au tableau G-1 (Annexe G). D'autres gènes, même s'ils sont moins couramment associés à la SLA/DFT, ont également été identifiés. Ils sont présentés au tableau G-2 (Annexe G).

4.2.3 Gène *ATXN2*

Les répétitions anormales du trinucléotide CAG dans le gène *ATXN2* auraient préalablement été associées à certaines formes familiales d'ataxie spinocérébelleuse de type 2. Chez les sujets sains, ce motif serait répété moins de 26 fois alors qu'un nombre de répétitions supérieur à 34 serait pathologique. Les allèles comportant de 27 et 33 répétitions (zone intermédiaire) constitueraient un facteur de risque accru de SLA, avec une relation exponentielle entre le nombre de répétitions et le risque de présenter la maladie ($R^2 = 0,91$, $p = 0,0002$) à une fréquence d'environ 5 % indépendamment des antécédents familiaux [Baradaran-Heravi *et al.*, 2020; Sproviero *et al.*, 2017; Neuenschwander *et al.*, 2014; Elden *et al.*, 2010].

4.2.4 Diagnostics différentiels

Outre l'analyse du gène *ATXN2* qui permet de différencier l'ataxie progressive sporadique de la sclérose latérale amyotrophique [Scoles et Pulst, 2018], d'autres troubles monogéniques figurent parmi les diagnostics différentiels de la SLA/DFT, dont le syndrome de Silver et d'autres neuropathies associées au gène *BSC12*, la polyglucosane de l'adulte, le déficit en hexosaminidase A et certains types d'atrophie musculaire spinale [Siddique et Siddique, 2019]. Les caractéristiques cliniques de ces diagnostics différentiels et les gènes associés sont présentés au tableau H-1 (Annexe H).

5 UTILITÉ CLINIQUE

5.1 Perspective du demandeur

Selon le demandeur, il existe au Québec des essais cliniques actifs qui stratifient les patients en fonction de leur profil génétique³ (tableau 4). Par conséquent, les tests génétiques pour les patients atteints de SLA sont importants pour accéder à ces thérapies et assurer leur succès potentiel, en particulier pour les patients qui ont le variant pathogène dans le gène *SOD1*.

Tableau 4 Études cliniques actives en recrutement ou en voie de recrutement au Canada pour la SLA/DFT nécessitant la stratification des patients en fonction de biomarqueurs génétiques*

IDENTIFIANT ^a	PHASE	CONDITION	BIOMARQUEUR	MÉDICAMENT
NCT04768972	3	SLA	<i>FUS</i>	ION363
NCT04931862	1b/2a	SLA	<i>C9orf72</i>	WVE-004
NCT04856982	3	SLA	<i>SOD1</i>	BIIB067
NCT04494256	1	SLA	<i>ATXN2</i>	BIIB105

* Recherche effectuées en date du 30 septembre 2021 par les professionnels de l'INESSS.

^a Numéro d'identification du ClinicalTrial.gov.

Outre l'accès aux essais cliniques, ces investigations moléculaires permettront :

- de confirmer le diagnostic clinique dans les cas symptomatiques;
- d'offrir des tests prédictifs aux apparentés;
- de fournir de l'information sur le pronostic et l'histoire naturelle de la maladie (en fonction du gène responsable);
- de guider le conseil génétique.

5.2 Utilité clinique selon des études de synthèse

Une revue systématique [Pecoraro *et al.*, 2020], quatre revues narratives [Roggenbuck et Fong, 2020; Siddique et Siddique, 2019; Brown et Al-Chalabi, 2017; Crook *et al.*, 2017], ont été repérées. Les principaux constats de ces études sont résumés dans les paragraphes suivants ainsi que dans la section portant sur les considérations d'implantation (section 6). Pour plus de détails, l'ensemble des données extraites de ces études est présenté à l'annexe E (tableau E-1)

Selon la revue narrative publiée par Siddique et Siddique [2019], à cause de la variabilité dans la présentation clinique, il n'est pas inhabituel que plusieurs mois s'écoulent entre l'apparition des symptômes et l'établissement d'un diagnostic ferme. L'analyse génétique

³ ClinicalTrials.gov. Search Results – Studies found for: Amyotrophic Lateral Sclerosis | Canada. Disponible à : <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?recrs=ab&cond=Amyotrophic+Lateral+Sclerosis&term=&cntry=CA&state=&city=&dist=> (consulté le 8 septembre 2021).

et la confirmation moléculaire d'un variant pathogénique permettraient de mettre fin à l'errance diagnostique. Dans ce contexte, selon Pecoraro [2020], le SNG serait un outil prometteur pour établir le diagnostic de la SLA dans la pratique clinique de routine. Parmi ses avantages figure une vitesse accrue du séquençage à un coût plus faible.

Par ailleurs, une fois l'étiologie génétique de la SLA/DFT établie, il est possible d'orienter les discussions relatives au pronostic et au conseil génétique. L'analyse génétique peut aussi aider les personnes atteintes à prendre une décision éclairée concernant divers aspects de leur vie – p. ex. mode de vie, carrière, planification familiale, soins palliatifs [Pecoraro *et al.*, 2020; Roggenbuck et Fong, 2020; Crook *et al.*, 2017].

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

La recherche documentaire a permis de repérer trois publications de sociétés savantes relatives à l'utilisation du SNG [ANPGM, 2018] ou d'une analyse génétique [HAS, 2015; Sorbi *et al.*, 2012] pour établir le diagnostic moléculaire de la SLA/DFT. Les principales recommandations et conclusions sont résumées dans les paragraphes suivants. Pour plus de détails, l'ensemble des données extraites de ces études est présenté à l'annexe E (tableau E-2)

En France, l'Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM) a proposé des algorithmes décisionnels pour établir le diagnostic moléculaire de la SLA/DFT [ANPGM, 2018]. Les groupes de patients visés par les analyses génétiques – dont l'analyse d'un gène ou de panels de gènes par SNG – sont :

- les cas index, soit les patients avec une forme familiale de SLA ou de SLA/DFT ou une forme sporadique de SLA avec début précoce (moins de 40 ans) ou d'évolution lente ou rapide;
- les apparentés adultes non atteints qui souhaitent connaître leur statut (diagnostic présymptomatique);
- les cas soupçonnés en contexte de diagnostic prénatal.

L'analyse des répétitions du gène *C9orf72* est effectuée en première intention. Elle est suivie, en cas de résultat négatif, du SNG d'un panel de gènes spécifiques à la SLA ou à la SLA/DFT (si présence de deux phénotypes dans la famille) [ANPGM, 2018].

Dans son guide de pratique clinique relatif au diagnostic et à la prise en charge de la SLA, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande de réaliser une analyse génétique (type et méthode non précisés) selon les conditions suivantes [HAS, 2015] :

- en présence d'une forme familiale – au moins deux cas familiaux dans la généalogie quel que soit le degré de parenté – ou s'il existe un antécédent familial de démence, plus spécifiquement de démence frontotemporale, même s'il s'agit du premier cas de SLA dans cette famille;

- l'analyse est faite dans un contexte de génétique clinique sans omettre d'expliquer au patient et à sa famille les implications de la découverte éventuelle d'une mutation (conseil génétique).

L'European Federation of the Neurological Societies (EFNS) et l'European Neurological Society (ENS) ont produit conjointement des lignes directrices relatives au diagnostic et à la prise en charge des troubles associés à la démence autres que la maladie d'Alzheimer, y compris la dégénérescence lobaire frontotemporale⁴ [Sorbi *et al.*, 2012]. Les tests génétiques (types non précisés) sont indiqués si le patient présente une combinaison de caractéristiques cliniques et de résultats de neuroimagerie caractéristiques ou des antécédents familiaux positifs, en particulier s'il n'y a pas d'antécédents d'hypertension. L'analyse génétique peut également être réalisée chez les adultes présymptomatiques lorsqu'il y a un antécédent familial clair et lorsqu'il y a une mutation connue chez un individu affecté afin de s'assurer qu'un résultat négatif est cliniquement significatif.

⁴ Synonyme de démence frontotemporale (*Frontotemporal lobar degeneration*, site Web du NHS [2020]).

6 CONSIDÉRATIONS D'IMPLANTATION

6.1 Volet clinique

6.1.1 Importance et complexité du conseil génétique

Selon certains auteurs, le principal enjeu associé à l'utilisation du SNG dans le contexte de la SLA reste l'interprétation des résultats, en particulier l'évaluation de la pathogénicité possible de variants nouveaux, rares ou de signification incertaine que cette technologie permet de détecter [Pecoraro *et al.*, 2020; Roggenbuck et Fong, 2020].

De plus, l'héritabilité de la SLA est caractérisée par une hérédité oligogénique (une seule mutation n'est pas nécessairement suffisante pour provoquer la maladie malgré un risque significativement accru), une hétérogénéité allélique, une pléiotropie, en particulier pour les gènes *C9orf72*, *ATXN2*, *TBK1*, *FUS*, *MATR3* et *VCP*, et une pénétrance dépendante de l'âge. Ces facteurs rendent difficile le conseil génétique aux patients et aux membres de leur famille [Pecoraro *et al.*, 2020; Roggenbuck et Fong, 2020; Crook *et al.*, 2017].

Les tests génétiques comportent donc des limites dont on doit tenir compte lors d'un conseil génétique formel, notamment les suivantes [Roggenbuck et Fong, 2020] :

- a) un résultat négatif n'exclut pas une origine génétique ou une contribution à la maladie;
- b) le test peut être non informatif si un variant de signification incertaine est identifié; et
- c) les résultats positifs ne permettent pas de prédire uniformément l'évolution de la maladie chez le patient et la pénétrance chez les apparentés.

Des experts consultés ont également souligné l'importance du conseil génétique prétest compte tenu des impacts d'un résultat positif ou incertain, et ce, pour évaluer adéquatement la volonté du patient ou de la famille (implications potentielles sur les apparentés) d'obtenir cette information et pour que cette décision soit prise de façon éclairée.

6.1.2 Algorithme clinique

Selon certains experts consultés, par souci d'économie et afin de réduire les risques associés à la découverte de variants de signification incertaine, il serait pertinent d'effectuer de façon séquentielle l'investigation du gène *C9orf72* en première intention, puisqu'il permet d'expliquer environ 45 % des cas de SLA/DFT, suivie des gènes *ATXN2*, *SOD1* et *FUS* en deuxième intention étant donné qu'il existe des essais cliniques actifs au Canada pour ces gènes – [tableau 4](#). Ces analyses devraient être effectuées de façon réflexive, c'est-à-dire automatiquement après l'obtention d'un résultat négatif, pour ne pas augmenter inutilement les délais qui doivent rester raisonnables.

Des experts consultés ont également souligné que l'investigation du gène *TARDBP* n'est actuellement pas offerte aux cas sporadiques compte tenu de l'absence d'essais cliniques au Canada ([tableau 4](#)) et de la difficulté du conseil génétique pour les apparentés. L'analyse du gène *TARDBP* devrait être réservée aux cas familiaux et sporadiques précoces en deuxième intention. Ce gène est d'ailleurs couvert par le panel de 22 gènes (voir tableau F-1 à l'annexe F).

L'importance de rapporter les répétitions associées à l'ataxie de type 2 – plus de 34 répétitions si découvertes lors de l'investigation d'*ATXN2* – a aussi été soulignée par certains experts, puisqu'il s'agit d'un diagnostic différentiel de la SLA/DFT. Actuellement, ces résultats représentés dans l'algorithme proposé.

Par ailleurs, l'incidence ethnogéographique variable des variants pathogènes spécifiques (p. ex. *C9orf72*, *SOD1*, *FUS*) peut justifier des stratégies d'analyse adaptées à la population ou aux origines du patient [Roggenbuck et Fong, 2020].

6.2 Volet organisationnel

6.2.1 Qualité du service offert au Québec

Selon certains experts consultés, la qualité du service à la clientèle devra être comparable à celle qui est actuellement offerte par les laboratoires externes, et ce, autant pour les analyses ciblées, comme l'expansion des répétitions par génotypage, que pour celles effectuées par séquençage à haut débit, notamment en termes de :

- **temps de réponse** pour l'obtention des résultats d'analyse. Lorsque l'analyse est réalisée par les laboratoires hors Québec, elle prend généralement 3 semaines, et 1 à 2 semaines pour les cas prioritaires comme les analyses prénatales ou néonatales, l'accès à un protocole de traitement, etc. Selon les experts consultés, le délai avant de recevoir les rapports pour les cas de SLA/DFT doit être de 4 semaines ou moins compte tenu de l'évolution rapide de la maladie et de l'intérêt d'inscrire les patients aux essais cliniques, particulièrement en présence d'un variant pathogénique dans le gène *SOD1*.
- **qualité et fiabilité des résultats**. Selon certains experts consultés, des erreurs ont été observées dans le passé pour certaines analyses moléculaires effectuées au Québec.
- **convivialité des rapports**.
- **veille scientifique** et mise à jour des rapports relativement à la reclassification des variants. De l'avis de certains experts, outre l'accès aux banques de données publiques, les grands fournisseurs américains en SNG possèdent des banques de données privées très riches qui leur confèrent un avantage non négligeable quant à la capacité d'interpréter les variants de signification incertaine.

- **traçabilité des échantillons** par rapport au site de consultation clinique, au site de prélèvement, à la région de résidence du patient et aux désignations des laboratoires. Des enjeux de logistique relativement au fonctionnement des désignations et à la trajectoire des échantillons ont été soulevés par certains experts. La trajectoire et le fonctionnement devront être clairement établis et communiqués aux cliniciens.
- **accessibilité des résultats/rapports**. Des experts ont mentionné l'importance d'un accès centralisé aux rapports (p. ex. Dossier santé Québec – DSQ) avec notification automatique aux prescripteurs / cliniciens / conseillers et conseillères en génétique pour les aviser que le rapport est disponible, et cela afin de faciliter la planification du suivi clinique. Selon certains experts, l'utilisation du DSQ (ou d'un autre système centralisé similaire) est particulièrement importante pour les cas pédiatriques qui, une fois adultes, pourraient résider dans une autre région administrative. Beaucoup de temps et d'énergie doivent être régulièrement investis dans le retraçage de l'information clinique, ce qui pourrait être évité par l'utilisation d'un système centralisé.
- **accessibilité et rapidité du service à la clientèle** pour les questions relatives aux rapports et aux résultats.

Par ailleurs, certains experts estiment qu'à moyen ou long terme le séquençage du génome complet (ou WGS, de l'anglais *whole genome sequencing*) devrait être offert par le CQGC. Cette technique serait plus avantageuse pour certaines conditions cliniques, puisqu'elle présente une meilleure couverture des jonctions intron/exon, des régions riches en répétitions, des variants du nombre de copies et des réarrangements chromosomiques [McInerney-Leo et Duncan, 2021]. Le séquençage de l'exome entier serait également plus facile et plus rapide à réaliser, puisque l'étape de l'amplification des exons codants n'est pas effectuée. Une migration vers ce type de plateforme serait d'ailleurs en cours dans plusieurs laboratoires qui offrent des services de séquençage à haut débit.

6.2.2 Planification des besoins, disponibilité des ressources et répercussions sur les interventions subséquentes

Le potentiel de détection d'un nombre élevé de variants pathogéniques et de signification incertaine, l'information croissante sur la complexité de la génétique de la SLA ainsi que le nombre croissant de demandes de tests génétiques, en particulier concernant les sujets à risque (apparentés d'un cas index), nécessitent de recourir aux services de neurologues, de généticiens et de conseillers en génétique qui possèdent une expertise dans le domaine, et ce, pour être en mesure de traduire les connaissances en information utile sur le plan clinique et de fournir un soutien adéquat aux patients et à leur famille [Pecoraro *et al.*, 2020].

Des experts consultés ont d'ailleurs souligné l'intérêt de planifier adéquatement les besoins en conseil génétique et de s'assurer que les ressources seront accessibles à la grandeur de la province, y compris dans les régions éloignées pour lesquelles des

services par visioconférence devraient être envisagés. En effet, le conseil génétique prétest et post-test devrait être systématiquement offert aux patients compte tenu des impacts potentiels, sur le patient et les apparentés, d'un résultat positif ou de la découverte d'un variant de signification incertaine.

Par ailleurs, Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), la SLA nécessite une prise en charge multidisciplinaire coordonnée entre différents intervenants institutionnels et du milieu de vie, au mieux à partir d'un centre spécialisé. Parmi les professionnels de la santé concernés, il y a notamment ceux spécialisés dans les relations humaines (psychologues cliniciens et neuropsychologues), les paramédicaux (kinésithérapeutes, ergothérapeutes, diététiciens, orthophonistes) ainsi que les membres des équipes de soins palliatifs [HAS, 2015].

6.2.3 Gestion des demandes d'analyse et de l'accès aux données de séquençage de l'exome

Selon certains experts consultés, puisque le panel virtuel de 22 gènes sera analysé à partir des données de séquençage de l'exome, des demandes d'accès à ces données doivent être anticipées pour les cas avec résultat négatif par panel et analyses ciblées, entre autres par les généticiens et autres experts qui font de la recherche active sur les maladies concernées. Les contextes cliniques et critères d'accès aux données du séquençage de l'exome devront être clairement définis et les demandes devront également faire l'objet d'un processus d'approbation rigoureux et impartial par du personnel compétent.

De l'avis de certains experts, un arrimage sera nécessaire entre les besoins cliniques, les services offerts par certaines unités de recherche – qui acceptent parfois d'effectuer le séquençage de l'exome à des fins cliniques – et ceux qui seront offerts par le RQDM et le CQGC, notamment par souci d'efficience et d'équité des soins et services donnés aux patients. En effet, certains experts ont mentionné que plusieurs généticiens et neurologues, qui font de la recherche active sur les maladies neuromusculaires et neurodégénératives, offrent à leurs patients le séquençage de l'exome ou du génome complet, payés à même des fonds de recherche, à la suite d'un résultat négatif par panel virtuel effectué à l'extérieur – test couvert par les fonds publics. Dans ce contexte, afin d'éviter un nouveau prélèvement inutile chez un même patient, et de payer deux fois pour un même type d'analyse, les données de séquençage de l'exome devraient, dans certaines circonstances, être accessibles aux généticiens et neurologues. Les critères qui permettent de différencier les analyses qui devraient être réservées à la recherche de celles qui répondent aux besoins cliniques devront être établis.

Par ailleurs, l'accès aux données du séquençage de l'exome entier soulève plusieurs enjeux éthiques et sociaux relativement aux risques de découvertes fortuites.

6.3 Dimensions éthiques, sociales et juridiques

6.3.1 Accès aux données de séquençage de l'exome et divulgation des découvertes fortuites

Comme mentionné précédemment, des demandes d'accès aux données de séquençage de l'exome sont anticipées par certains experts en cas de résultats négatifs par panel. Dans cette éventualité, les risques et enjeux associés à la découverte potentielle de variants pathogéniques dans des gènes sans association avec le phénotype observé (découvertes fortuites) devront être soigneusement analysés et envisagés lors de l'élaboration des politiques d'accès aux données de séquençage de l'exome, de gestion de l'information et de divulgation des découvertes fortuites ou secondaires.

6.3.2 Trajectoire de soins et répercussions sur le patient et la famille

Le diagnostic génétique de la SLA/DFT peut avoir des implications importantes pour les membres de la famille, puisqu'il permet une évaluation des risques et offre la possibilité de subir des tests prédictifs [Roggenbuck et Fong, 2020]. Ces tests sont toutefois controversés compte tenu des possibles répercussions psychologiques et financières qu'ils peuvent engendrer chez les personnes asymptomatiques advenant un résultat positif – p. ex. trouble anxiodépressif, problématiques psychosociales, réduction des performances socio-professionnelles, problème d'accès aux assurances vie et invalidité [Crook *et al.*, 2017].

À cet égard, l'Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (France) souligne que la personne à risque de la maladie, notamment l'apparenté non atteint, doit être préparée à l'annonce d'un résultat qui peut bouleverser ses perspectives d'avenir. Cette préparation et la réflexion associée doivent être faites dans le cadre d'une consultation pluridisciplinaire – généticien, psychologue, psychiatre, assistante sociale – et suivant un plan de prise en charge [ANPGM, 2018].

Chez des personnes d'âge mineur à haut risque d'apparition de la maladie à l'âge adulte, et chez qui un traitement hâtif n'aurait pas d'effets bénéfiques relativement à la morbidité ou à la mortalité, l'analyse génétique utilisée comme un test prédictif n'est pas recommandée. En effet, le test prédictif brime l'autonomie de l'enfant et risque de causer plus d'effets indésirables sur la dynamique familiale, de l'anxiété, de la discrimination et la stigmatisation future [Siddique et Siddique, 2019]. Cependant, la possibilité d'un essai clinique thérapeutique ultérieur destiné aux porteurs à risque devrait être prise en considération [Pecoraro *et al.*, 2020].

Par ailleurs, selon les résultats d'un sondage effectué auprès de cliniciens et de patients atteints de SLA, les cliniciens seraient moins susceptibles d'avoir recours aux tests génétiques pour eux-mêmes, ou d'y percevoir une valeur pour les membres de leur famille, que les patients. Cela suggère l'importance, pour les cliniciens, de prendre conscience que leurs propres perceptions et motivations au regard des analyses génétiques peuvent être différentes de celles de leurs patients. Cette prise de

conscience peut influencer sur la manière dont les tests génétiques sont présentés et discutés avec les patients [Klepek *et al.*, 2019].

Une attention particulière doit être portée à la qualité et à l'interprétation des résultats compte tenu des profondes implications que pourraient avoir des faux positifs ou des faux négatifs pour les patients et les membres de leur famille [Roggenbuck et Fong, 2020].

6.3.3 Cadre légal de l'aide médicale à mourir au Québec

Selon certains experts locaux consultés, l'aide médicale à mourir, accessible pour les cas de SLA, exclut actuellement les patients souffrant de démence. L'inclusion de gènes associés à la fois à la SLA et à la DFT soulève certaines préoccupations relativement à l'interprétation de cette loi et au processus d'accès à l'aide médicale à mourir au Québec. À titre d'exemple, la découverte chez un patient atteint de SLA d'un variant pathogénique dans un gène associé à la DFT pourrait, par anticipation, lui faire demander prématurément l'aide médicale à mourir par peur de développer des signes de démence qui le rendraient inadmissible à la demande. Ces éléments doivent être envisagés au moment du conseil génétique.

7 ANALYSE ÉCONOMIQUE

Du point de vue économique, les analyses réalisées dans le cadre de cette évaluation portent, d'une part, sur une revue rapide de la littérature scientifique et, d'autre part, sur une analyse d'impact budgétaire. Il est à noter, étant donné le mandat reçu du MSSS, qu'aucune modélisation de l'efficacité n'a été effectuée par l'INESSS. Enfin, une lecture des différents enjeux qui pourraient avoir une incidence sur la portée des conclusions formulées sur le plan économique est également présentée.

7.1 Revue de la documentation scientifique

Aucune étude de l'efficacité des investigations moléculaires des cas de SLA/DFT à l'aide d'analyses ciblées, de séquençage de panels de gènes, de l'exome ou du génome n'a été repérée par les stratégies de recherche documentaire (Annexe B).

7.2 Impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés au rapatriement et à l'introduction au répertoire du panel virtuel de 22 gènes associés à la SLA/DFT analysés à partir des données de séquençage de l'exome qui sera effectué au CQGC. Elle inclut aussi les tests moléculaires réalisés préalablement à l'analyse de ce panel et qui sont visés par le rapatriement d'après le demandeur et les experts consultés.

Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois. Cette analyse présente le différentiel des coûts entre les deux scénarios suivants :

- 1) *Statu quo* dans lequel les tests concernés ne sont pas introduits au répertoire et les envois hors Québec se poursuivent; et
- 2) Les tests sont ajoutés au répertoire et effectués au Québec.

Les renseignements qui ont permis de réaliser l'analyse d'impact budgétaire ont été obtenus de diverses sources comme la consultation d'experts engagés dans la prise en charge de patients atteints de SLA/DFT. Les principales hypothèses formulées pour les fins de l'analyse sont mentionnées ci-dessous :

- Selon les registres du MSSS concernant les envois hors Québec pour les périodes 2016-2017, 2017-2018 et 2018-2019, 84 analyses associées à la SLA/DFT ont été réalisées en moyenne par année pour un coût moyen annuel de 129 096 \$ ([tableau 5](#)). Notons que, selon les données disponibles, le nombre d'analyses réalisées annuellement est relativement stable.
- La valeur pondérée pour les coûts de transport des envois hors Québec est de 111 (code : 70006 au répertoire). Advenant le rapatriement des différentes analyses proposées, la valeur pondérée considérée pour les coûts de transport sera celle correspondant aux envois entre les laboratoires de deux grappes différentes, soit de 2,7 (code 70002 au répertoire).

- Environ 100 demandes sont prévues annuellement au Québec, selon le demandeur, pour l'analyse génétique liée au diagnostic de la SLA/DFT. Une augmentation de 5 % par année est prévue compte tenu de la prévalence de la maladie et de l'accessibilité plus grande des analyses suivant le rapatriement.
- Les formes sporadiques de SLA/DFT, soit environ 85 % des cas cliniques, seraient analysées uniquement à l'aide des tests ciblés (étape 1, [tableau 4](#)).
- Les formes familiales de SLA/DFT, soit 15 % des cas cliniques, seraient analysées à l'aide des tests ciblés (étape 1, [tableau 4](#)). Les cas pour lesquels un résultat négatif est obtenu (de 18 % à 37 %) seront en définitive analysés de façon réflexive sur le panel virtuel de 22 gènes (étape 2, [tableau 4](#)).
- Advenant un résultat négatif par tests ciblés pour les cas sporadiques ou par panel pour les cas familiaux, aucune autre intervention ni aucun autre coût ne sont envisagés.
- La valeur pondérée des analyses ciblées (étape 1) est de 681,60. Elle comprend le génotypage des répétitions des gènes *C9orf72* (195,86) et *ATXN2* (107,32) ainsi que le séquençage multiplex des gènes *SOD1*, *FUS* et *TARDBP* (378,42).
- La valeur pondérée du panel virtuel de 22 gènes analysé à partir du séquençage de l'exome au CQGC (étape 2) est estimée à 700, ce qui inclut les coûts liés au temps d'interprétation, à la bio-informatique, à l'analyse par SNaPshot pour valider l'identité du spécimen ainsi qu'à la validation par qPCR et Sanger selon les cas.

Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire figurent au [tableau 5](#). Les analyses de sensibilité présentées tiennent compte des variations de la valeur pondérée des tests et du nombre d'analyses projeté.

Tableau 5 Impact budgétaire de l'introduction au répertoire des analyses moléculaires proposées pour l'investigation de la SLA/DFT

ANALYSES	NOMBRE D'ANALYSES ET COÛTS ASSOCIÉS			
	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario 1 : <i>statu quo</i> (envois hors Québec)				
Analyses ciblées (p. ex. <i>C9orf72</i> , <i>SOD1</i> , <i>VCP</i>)	39	39	39	117
Panels de gènes associés à la SLA/DFT par SNG	45	45	45	135
Nombre d'analyses	84	84	84	252
Coûts	138 420 \$	138 420 \$	138 420 \$	415 260 \$
Scénario 2 : rapatriement des analyses				
Étape analytique 1 (VP = 681,60) ^a	100	105	110	315
Étape analytique 2 (VP = 700) ^b	4	4	5	13
Coûts globaux	71 230 \$	74 652 \$	78 773 \$	224 655 \$
Impact net ^c	- 67 190 \$	- 63 769 \$	- 59 647 \$	- 190 606 \$
Analyse de sensibilité ^d	Sur 3 ans, économies les plus faibles			- 145 845 \$
	Sur 3 ans, économies les plus élevées			- 235 366 \$

Sigles : DFT : démence frontotemporale; SLA : sclérose latérale amyotrophique; SNG : séquençage de nouvelle génération; VP : valeur pondérée.

^a Analyse des répétitions des gènes *C9orf72* et *ATXN2* et séquençage des gènes *SOD1*, *FUS* et *TARDBP*.

^b Analyse réflexive par panel virtuel de 22 gènes associés à la SLA/DFT pour les cas familiaux négatifs par tests ciblés.

^c L'impact net correspond au différentiel du scénario dans lequel l'analyse est ajoutée au répertoire et du scénario *statu quo* (sans l'ajout de l'analyse au répertoire et poursuite des envois hors Québec).

^d Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour évaluer l'impact d'une variation de la valeur pondérée ($\pm 20\%$), du nombre d'analyses ($\pm 20\%$) et du pourcentage d'analyses (de 18 % à 37 %) réalisées sur le panel virtuel de 22 gènes.

Ainsi, selon les hypothèses retenues, l'introduction au répertoire du panel virtuel de gènes associés à la SLA/DFT à partir des données de séquençage de l'exome et d'autres analyses moléculaires ciblées pourrait générer des économies de près de 191 000 \$ au cours des trois premières années pour servir les patients de l'ensemble du Québec. Ces économies pourraient varier de près de 146 000 \$ à 235 000 \$ selon les analyses de sensibilité réalisées. Notons que, si l'investigation du gène *C9orf72*, qui permettrait d'expliquer 45 % des cas cliniques de la maladie, était réalisée en première intention plutôt qu'en même temps que les autres analyses moléculaires ciblées, les économies anticipées pourraient atteindre 259 459 \$ sur trois ans.

7.3 Enjeux économiques

Étant donné qu'aucune modélisation n'a été effectuée et qu'aucune étude d'efficacité concernant les investigations moléculaires des cas de SLA/DFT n'a été repérée, l'INESSS n'est pas en mesure de statuer sur l'efficacité des investigations moléculaires dans le contexte de cette maladie.

D'importantes incertitudes liées à l'organisation des services entourant la réalisation de ce type d'analyses au Québec suggèrent d'être prudent quant aux économies potentielles réalisées. Ces économies dépendent grandement du coût d'implantation de la technologie (achat de la technologie) et du débit de séquençage de chacun des appareils – achat de nouvelles technologies si la capacité d'analyse d'un appareil devait être atteinte.

De plus, comme mentionné à la [section 6.2](#), selon les experts consultés, la qualité du service à la clientèle devra être comparable à celle qui est actuellement offerte par les laboratoires externes. Des coûts sont à prévoir pour mettre à niveau le service offert au Québec. Les experts ont également souligné l'importance que des ressources en conseil génétique puissent être disponibles dans l'ensemble de la province, ce qui engendrerait nécessairement des coûts et réduirait les économies potentielles.

CONCLUSION

Les constats et conclusions du présent rapport sont fondés sur une revue rapide de la littérature scientifique et grise de même que sur les données contextuelles et les savoirs expérientiels. La démarche consiste en une analyse rapide des risques pour guider la décision ministérielle dans le rapatriement des analyses destinées au diagnostic moléculaire de la SLA/DFT. Dans le cadre du présent exercice, aucune préoccupation importante n'a été relevée et l'information recueillie soutient la pertinence de rapatrier ces analyses. Toutefois, des incertitudes liées à la séquence des analyses ou entourant leur réalisation au Québec ont été soulevées et mériteraient d'être explorées pour assurer la pertinence et l'implantation optimale de ces tests. Les conclusions sur les économies potentielles annoncées suggèrent également la prudence.

RÉFÉRENCES

- Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM). Arbre décisionnel pour le diagnostic moléculaire de la sclérose latérale amyotrophique. Version 01. Paris, France : ANPGM; 2018. Disponible à : https://anpgm.fr/media/documents/anpgm_134-filslan-sclerose_laterale_amyotrophique.pdf.
- Baradaran-Heravi Y, Van Broeckhoven C, van der Zee J. Stress granule mediated protein aggregation and underlying gene defects in the FTD-ALS spectrum. *Neurobiol Dis* 2020;134:104639.
- Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1(5):293-9.
- Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J Neurol Sci* 1994;124(Suppl):96-107.
- Brown RH et Al-Chalabi A. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 2017;377(2):162-72.
- Burgunder JM, Schöls L, Baets J, Andersen P, Gasser T, Szolnoki Z, et al. EFNS guidelines for the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: Motoneuron, peripheral nerve and muscle disorders. *Eur J Neurol* 2011;18(2):207-17.
- Byrne S, Elamin M, Bede P, Shatunov A, Walsh C, Corr B, et al. Cognitive and clinical characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis carrying a C9orf72 repeat expansion: A population-based cohort study. *Lancet Neurol* 2012;11(3):232-40.
- Crook A, Williams K, Adams L, Blair I, Rowe DB. Predictive genetic testing for amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: Genetic counselling considerations. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18(7-8):475-85.
- Elden AC, Kim HJ, Hart MP, Chen-Plotkin AS, Johnson BS, Fang X, et al. Ataxin-2 intermediate-length polyglutamine expansions are associated with increased risk for ALS. *Nature* 2010;466(7310):1069-75.
- Gossye H, Engelborghs S, Van Broeckhoven C, van der Zee J. C9orf72 frontotemporal dementia and/or amyotrophic lateral sclerosis. Dans : Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., éd. *GeneReviews®*. Seattle, WA : University of Washington; 2020. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.u-pec.fr/books/NBK268647/>.

- Haute Autorité de Santé (HAS). Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour la sclérose latérale amyotrophique (ALD9). Guide – Affection de longue durée. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2015. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-11/pnds-sclerose_laterale_amyotrophique_sla.pdf.
- Hogan DB, Jetté N, Fiest KM, Roberts JI, Pearson D, Smith EE, et al. The prevalence and incidence of frontotemporal dementia: A systematic review. *Can J Neurol Sci* 2016;43(Suppl 1):S96-S109.
- Huang J. Démence frontotemporale [site Web]. Dans : Le Manuel Merck – Version pour les professionnels de la santé. Kenilworth, NJ : Merck & Co., Inc.; 2021. Disponible à : <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/troubles-neurologiques/syndrome-confusionnel-et-d%C3%A9mence/d%C3%A9mence-frontotemporale>.
- Iacoangeli A, Al Khleifat A, Sproviero W, Shatunov A, Jones AR, Opie-Martin S, et al. ALSgeneScanner: A pipeline for the analysis and interpretation of DNA sequencing data of ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2019;20(3-4):207-15.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Radicava^{MC} – Sclérose latérale amyotrophique. Avis transmis à la ministre en janvier 2019. Québec, Qc : INESSS; 2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2019/Radicava_SLA_2019_01.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Rilutek [site Web]. Extrait d'avis au ministre. Québec, Qc : INESSS; 2001. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/rilutek-373.html>.
- Klepek H, Nagaraja H, Goutman SA, Quick A, Kolb SJ, Roggenbuck J. Lack of consensus in ALS genetic testing practices and divergent views between ALS clinicians and patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2019;20(3-4):216-21.
- Lareau-Trudel E, Fortin E, Gauthier M, Lavoie S, Morissette E, Mathieu J. Epidemiological surveillance of amyotrophic lateral sclerosis in Saguenay region. *Can J Neurol Sci* 2013;40(5):705-9.
- McInerney-Leo AM et Duncan EL. Massively parallel sequencing for rare genetic disorders: Potential and pitfalls. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;11:628946.
- National Health Service (NHS). Frontotemporal dementia [site Web]. Londres, Angleterre : NHS; 2020. Disponible à : <https://www.nhs.uk/conditions/frontotemporal-dementia/>.

- Neuenschwander AG, Thai KK, Figueroa KP, Pulst SM. Amyotrophic lateral sclerosis risk for spinocerebellar ataxia type 2 ATXN2 CAG repeat alleles: A meta-analysis. *JAMA Neurol* 2014;71(12):1529-34.
- Olney NT, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Neurol Clin* 2017;35(2):339-74.
- Pecoraro V, Mandrioli J, Carone C, Chio A, Traynor BJ, Trenti T. The NGS technology for the identification of genes associated with the ALS. A systematic review. *Eur J Clin Invest* 2020;50(5):e13228.
- Pulst SM. Spinocerebellar ataxia type 2. Dans : Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., éd. *GeneReviews®*. Seattle, WA : University of Washington; 2019. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.u-pec.fr/books/NBK1275/>.
- Roggenbuck J et Fong JC. Genetic testing for amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: Impact on clinical management. *Clin Lab Med* 2020;40(3):271-87.
- Rubin M. Sclérose latérale amyotrophique (SLA) et autres maladies des motoneurones (Maladie de Lou Gehrig; syndrome de Charcot) [site Web]. Dans : *Le Manuel Merck – Version pour les professionnels de la santé*. Kenilworth, NJ : Merck & Co., Inc.; 2020. Disponible à : <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/troubles-neurologiques/troubles-du-syst%C3%A8me-nerveux-p%C3%A9riph%C3%A9rique-et-de-unit%C3%A9-motrice/scl%C3%A9rose-lat%C3%A9rale-amyotrophique-et-autres-maladies-du-motoneurone>.
- Scoles DR et Pulst SM. Spinocerebellar ataxia type 2. *Adv Exp Med Biol* 2018;1049:175-95.
- Siddique N et Siddique T. Amyotrophic lateral sclerosis overview. Synonym: Lou Gehrig Disease. Dans : Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., éd. *GeneReviews®*. Seattle, WA : University of Washington; 2019. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.u-pec.fr/books/NBK1450/>.
- Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, Fladby T, Gainotti G, Gurvit H, et al. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *Eur J Neurol* 2012;19(9):1159-79.
- Sproviero W, Shatunov A, Stahl D, Shoai M, van Rheenen W, Jones AR, et al. ATXN2 trinucleotide repeat length correlates with risk of ALS. *Neurobiol Aging* 2017;51:178.e1-178.e9.
- Wolfson C, Kilborn S, Oskoui M, Genge A. Incidence and prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in Canada: A systematic review of the literature. *Neuroepidemiology* 2009;33(2):79-88.
- Zou ZY, Zhou ZR, Che CH, Liu CY, He RL, Huang HP. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88(7):540-9.

*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

