


## ÉTAT DES CONNAISSANCES

Principes et critères de sélection des gènes pour le diagnostic moléculaire des maladies en génétique constitutionnelle par séquençage de nouvelle génération (SNG)  
Rapport en soutien aux travaux du RQDM

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





Principes et critères de sélection des  
gènes pour le diagnostic moléculaire  
des maladies en génétique  
constitutionnelle par séquençage de  
nouvelle génération (SNG)

Rapport en soutien aux travaux du RQDM

*Rédaction*

Chantale Provost  
Catherine Gravel

*Collaboration interne*


Yannick Auclair

*Coordination scientifique*

Éric Potvin

*Direction*

Sylvie Bouchard





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

## Membres de l'équipe de projet

### Auteures principales

Chantale Provost, Ph. D.

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

### Collaborateur interne

Yannick Auclair, Ph. D.

### Coordonnateur scientifique

Éric Potvin, Ph. D.

### Directrice

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

### Repérage de l'information scientifique

Renaud Lussier, Ph. D., M.S.I.

Bin Chen, *tech. doc.*

### Soutien administratif

Christine Lemire

---

## Équipe de l'édition

Hélène St-Hilaire

Nathalie Vanier

### Sous la coordination de

Catherine Olivier, Ph. D.

### Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique

Mark A. Wickens, traduction

---

## Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2023

ISBN 978-2-550-94521-5 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2023

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 ou figures 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](mailto:droitdauteur@inesss.qc.ca).

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Principes et critères de sélection des gènes pour le diagnostic moléculaire des maladies en génétique constitutionnelle par séquençage de nouvelle génération - Rapport en soutien au déploiement du service de séquençage. État de connaissances rédigé par Chantale Provost et Catherine Gravel. Québec, Qc : INESSS; 2023. 31 p.

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

## Autres contributions

L'institut tient à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant information et conseils clés (voir la méthodologie pour plus de détails) :

**D<sup>r</sup> Sébastien Lévesque**, médecin généticien, directeur médical du Laboratoire de génétique moléculaire du CIUSSS de l'Estrie – CHUS, président du comité de coordination clinique en génétique du Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM)

**D<sup>r</sup> Jacques Michaud**, médecin généticien, directeur du Centre québécois de génomique clinique (CQGC) et du Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, membre du comité directeur du RQDM et président du comité de coordination clinique pour le volet de la génétique dans le cadre du RQDM

## Déclaration d'intérêts

Les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs de l'INESSS. Outre leurs affiliations respectives ci-haut mentionnées, les experts ont déclaré des activités de recherche qui visent à évaluer l'impact du séquençage rapide du génome entier pour l'investigation des patients hospitalisés en soins intensifs pédiatriques (étude PRAGMatiQ) conjointement financées par Génome Canada, Génome Québec, la Fondation des étoiles, le ministère de la Santé et des Services sociaux et la compagnie Illumina. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de cet état des connaissances

## 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
GLOSSAIRE.....	IX
INTRODUCTION.....	1
1 MÉTHODOLOGIE.....	2
1.1 Question d'évaluation.....	2
1.2 Stratégie de repérage de l'information scientifique.....	2
1.3 Sélection des publications.....	2
1.4 Évaluation de la qualité méthodologique des publications.....	3
1.5 Validation et assurance qualité.....	4
2 RÉSULTATS.....	5
2.1 Sommaire – Harmonisation des termes et des niveaux de preuve d'association gène-maladie et de curation des gènes en génétique constitutionnelle par la Gene Curation Coalition (GenCC).....	7
2.2 Évaluation des preuves d'association gène-maladie en génétique constitutionnelle et curation des gènes.....	9
2.2.1 Preuves génétiques.....	9
2.2.2 Preuves expérimentales.....	10
2.2.3 Preuves contradictoires.....	11
2.2.4 Matrice de synthèse de la validité clinique.....	12
2.2.5 Classification des niveaux de preuve de validité clinique.....	13
2.3 Choix des gènes à inclure dans un panel par SNG à visée diagnostique.....	17
2.3.1 Gènes associés au phénotype du probant.....	17
2.3.2 Gènes associés aux diagnostics différentiels.....	18
2.3.3 Gènes de pénétrance incomplète.....	19
2.3.4 Gènes de signification incertaine – GSI.....	19
2.3.5 Particularités du SNG pangénomique et des stratégies de filtrage des variants axées sur le génotype et le phénotype.....	23
2.4 Outils et ressources disponibles pour l'élaboration de panels de gènes à visée diagnostique.....	25
2.5 Mise à jour et maintenance d'un panel.....	26
2.6 Réanalyse des données et production d'un rapport modifié.....	27
CONCLUSION.....	29
RÉFÉRENCES.....	30

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Critères PIPOH employés pour sélectionner les documents.....	3
Tableau 2	Publications sélectionnées relatives au choix des gènes à inclure dans un panel à visée diagnostique.....	6
Tableau 3	Variation des termes employés pour définir la validité clinique des associations gène-maladie par différents membres de GenCC avant l'harmonisation des terminologies .....	8
Tableau 4	Résultat du processus Delphi d'harmonisation des termes de GenCC.....	8
Tableau 5	Matrice de synthèse des preuves génétiques.....	10
Tableau 6	Matrice de synthèse des preuves expérimentales .....	11
Tableau 7	Matrice de synthèse de la validité clinique.....	13
Tableau 8	Terminologie et description des niveaux de preuve d'une association gène-maladie de ClinGen et GenCC.....	14
Tableau 9	Critères d'inclusion des gènes avec différents niveaux de preuve de la relation gène-maladie.....	21
Tableau 10	Exemples de ressources disponibles gratuitement sur le Web pour l'élaboration des listes de gènes des panels diagnostiques.....	26
Tableau 11	Normes relatives aux procédures de réévaluation des preuves de validité clinique de l'association gène-maladie selon ClinGen .....	27

## LISTE DES FIGURES

Figure 1	Flux de travail proposé par l'ACMG pour le choix des gènes, la conception, l'évaluation et la mise en œuvre d'un panel de gènes à visée diagnostique.....	22
Figure 2	Processus de filtrage et de priorisation des variants basé sur le génotype et le phénotype dans le contexte du SNG pangénomique en diagnostic clinique.....	24



# RÉSUMÉ

## Introduction

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

Dans un souci d'uniformiser, d'encadrer et d'assurer la qualité de l'offre de services de SNG actuellement développée au Québec, des représentants du MSSS, du RQDM et du CQGC ont conjointement demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) des états des connaissances sur les principes et critères permettant de guider la décision de réaliser un séquençage de l'exome au lieu d'un séquençage ciblé d'un nombre limité de gènes. Les principes et critères de sélection des gènes à analyser, d'accès aux données de séquençage de l'ensemble des gènes associés à une maladie monogénique, voire de l'exome complet, ainsi que des analyses en trio « parents-enfant » font aussi partie des questions d'évaluation. En résumé, les questions adressées à l'INESSS visent à nourrir une réflexion globale sur l'approche analytique et l'exhaustivité des analyses génomiques qui devraient être proposées en fonction des différents contextes cliniques.

Le présent état des connaissances traite spécifiquement des principes et critères qui devraient encadrer la sélection des gènes à analyser dans le contexte du diagnostic moléculaire d'une maladie génétique.

## Méthodologie

Le présent état des connaissances est une synthèse des résultats d'une revue rapide de la littérature que l'INESSS a effectuée sur les principes et critères permettant d'encadrer le choix des gènes à analyser en fonction de leur pertinence clinique dans des maladies en génétique constitutionnelle. Les publications ont été sélectionnées selon des critères PIPOH<sup>1</sup> préalablement établis par deux professionnelles scientifiques. Ces documents sont, entre autres, des rapports d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, des revues systématiques ou non avec ou sans méta-analyse, des lignes directrices, des guides de pratique clinique et des recommandations ou positions de sociétés savantes traitant du sujet. Une lecture d'une version préliminaire du rapport a été effectuée par deux experts membres du RQDM afin de valider les orientations des travaux et de s'assurer de répondre aux besoins du MSSS et du RQDM.

---

<sup>1</sup> *Population, Intervention, Professions, Outcomes and Health care system (PIPOH).*

## Résultats

### **Harmonisation des termes et des niveaux de preuve d'association gène-maladie et de curation des gènes en génétique constitutionnelle**

Jusqu'à dernièrement, une grande variation entre les termes et les différentes initiatives de curation des gènes était observée dans la littérature. C'est pour cette raison que la Gene Curation Coalition – GenCC a été créée. Elle regroupe la majorité des sociétés savantes qui ont proposé des recommandations, des critères ou des initiatives de curation des gènes au cours des dernières années et propose une harmonisation des termes et des définitions des niveaux de preuve des associations gène-maladie. Cette classification harmonisée se divise en huit catégories, soit « Définitive », « Forte », « Modérée », « Limitée », « Contestée », « Réfutée », « Aucune relation connue avec la maladie » et « Modèle animal seulement ». Le processus d'évaluation des preuves et de classification de la validité clinique des associations gène-maladie proposé est fondé sur l'évaluation semi-quantitative des preuves génétiques et expérimentales disponibles.

### **Choix des gènes à inclure dans un panel par SNG à visée diagnostique**

Les gènes à inclure dans un panel à visée diagnostique varient selon les sociétés savantes consultées. Selon l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), il est recommandé d'inclure tous les gènes associés à la maladie mendélienne (GAMM) concernée dont la validité de l'association avec la maladie est « Définitive », « Forte » ou « Modérée », de même que les gènes associés aux maladies mendéliennes qui sont liés aux diagnostics différentiels, le cas échéant. Par ailleurs, selon Genomics England PanelApp et Gene2Phenotyp (G2P, European Bioinformatics Institute), il est recommandé d'inclure uniquement les gènes dont le niveau de preuve a atteint une validité « Définitive » ou « Forte ».

Il est également recommandé d'inclure, le cas échéant, les GAMM associés aux diagnostics différentiels afin de maximiser la sensibilité de l'analyse. De plus, certaines sociétés savantes proposent qu'il soit aussi possible d'inclure avec prudence les gènes à pénétrance incomplète et certains gènes de signification incertaine (GSI) de validité « Limitée », mais pour lesquels de nouvelles preuves ont émergé. Dans ce cas, un consentement de divulgation expliquant la possibilité de résultats non concluants doit avoir été demandé préalablement au patient, et les résultats doivent être clairement décrits et rapportés dans une section séparée des GAMM dans le rapport clinique.

Lors de l'emploi du SNG pangénomique, certaines sociétés savantes recommandent des stratégies de filtrage des variants axées sur le génotype et le phénotype du patient afin d'obtenir un équilibre entre maximiser la sensibilité et réduire le nombre de variants à analyser.

## **Outils et ressources disponibles pour l'élaboration de panels de gènes à visée diagnostique**

De nombreuses sources d'information et d'outils permettant de structurer et de faciliter l'élaboration de panels de gènes sont disponibles en ligne. Les preuves de la validité clinique des gènes, telles que documentées par différentes ressources (p. ex. GenCC, OMIM, ClinGen, DECIPHER, PanelApp), devraient être prises en considération lors de l'élaboration et de la conservation des listes de gènes.

## **Mise à jour et maintenance d'un panel**

Le contenu des panels diagnostiques devrait faire l'objet d'une veille et de mises à jour fréquentes. Le processus de révision peut inclure la consultation d'experts des maladies visées, des recherches dans la littérature et la consultation de ressources spécifiques. De plus, le pipeline bio-informatique du laboratoire peut être configuré de manière à signaler et présenter toutes les nouvelles entrées dans les bases de données programmées. ClinGen propose des intervalles temporels de réévaluation (*recuration procedure*) en fonction des différents niveaux de preuve de validité clinique des associations gène-maladie alors que l'ACMG recommande une révision manuelle tous les six mois.

## **Réanalyse des données et production d'un rapport modifié**

Selon les sociétés savantes consultées, il n'y aurait aucune obligation pour les laboratoires de réanalyser systématiquement les données de séquençage. Il est plutôt généralement recommandé que les demandes de réanalyse soient présentées par le patient (ou ses parents) par l'intermédiaire du clinicien traitant. Toutefois, si le laboratoire apprend que le statut d'un variant spécifique a été reclassé, il est de bonne pratique clinique d'identifier les patients concernés et de produire un rapport modifié à l'intention du clinicien demandeur.

## **Conclusion**

La réalisation du présent état des connaissances a permis de rassembler la littérature disponible et pertinente sur les principes et critères de sélection des gènes à analyser pour l'investigation d'une maladie en génétique constitutionnelle. La littérature analysée a permis de répondre à l'objectif principal visé par ces travaux, soit d'informer le MSSS sur les meilleures stratégies de sélection des gènes associés aux maladies génétiques afin de créer ou d'effectuer la mise à jour de panels de gènes diagnostiques. L'implantation à l'échelle de la province d'un système de classification fondé exclusivement sur les niveaux de preuve minimaux d'association gène-maladie permettrait d'harmoniser les pratiques, l'information rapportée et les soins et services prodigués aux patients.

# SUMMARY

## Principles and Criteria for Gene Selection for the Molecular Diagnosis of Constitutional Genetic Diseases by Next-Generation Sequencing - Report in support of the deployment of the sequencing service

### Introduction

The mandate of the Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM), of which the Centre québécois de génomique clinique (QCGC) is a part, is to meet the current and future needs of the health and social services system in the field of molecular diagnostics and personalized medicine, mainly in the areas of rare diseases and cancer. To this end, the RQDM, supported by the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), has undertaken a provincial project to upgrade technology and to develop and repatriate tests performed by next generation sequencing (NGS).

To standardize, oversee and ensure the quality of the NGS services currently being developed in Québec, representatives from the MSSS, the RQDM and the CQGC have jointly requested from the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) state-of-knowledge reports on the principles and criteria for guiding the decision to perform exome sequencing instead of targeted sequencing of a limited number of genes. The principles and criteria for selecting genes to be tested, accessing sequencing data for all the genes associated with a monogenic disorder or even the entire exome, and parent-child trio testing are also among the evaluation questions. In short, the questions addressed to INESSS are intended to contribute to an overall reflection on the testing approach and the thoroughness of the genomic tests that should be proposed according to the different clinical contexts.

This state-of-knowledge report specifically deals with the principles and criteria that should guide the selection of genes to be tested in the context of the molecular diagnosis of a genetic disease.

### Methodology

This state-of-knowledge report is a synthesis of the results of a rapid literature review that INESSS carried out on the principles and criteria for guiding the choice of genes to be tested according to their clinical relevance in constitutional genetic diseases. Publications were selected according to PIPOH<sup>2</sup> criteria previously established by two scientific professionals. These publications include health technology assessment reports, systematic or nonsystematic reviews with or without meta-analysis, guidance documents, clinical practice guidelines, and learned society recommendations or positions on the topic of interest. A preliminary version of the report was read by two RQDM expert

---

<sup>2</sup> Population, Intervention, Professions, Outcomes and Health care system (PIPOH)

members to check the direction of the work and to ensure that it meets the MSSS's and RQDM's needs.

## Results

### **Harmonization of terms and levels of evidence for gene-disease associations and gene curation in constitutional genetics**

Until recently, there was a great deal of variation in the terms and the different initiatives for gene curation in the literature. It is for this reason that the Gene Curation Coalition (GenCC) was created. It brings together most of the learned societies that have proposed gene curation recommendations, criteria or initiatives in recent years and proposes the harmonization of the terms and the definitions of levels of evidence for gene-disease associations. This harmonized classification is divided into eight categories: "Definitive", "Strong", "Moderate", "Limited", "Contested", "Refuted", "No known relationship to disease" and "Animal model only". The process of evaluating the evidence and classifying the clinical validity of the proposed gene-disease associations is based on the semiquantitative evaluation of the available genetic and experimental evidence.

### **Selecting genes to be included in a diagnostic NGS panel**

The genes to be included in a diagnostic panel differ according to the learned society consulted. According to the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), it is recommended that all the genes associated with a given Mendelian disease (GAD) for which the validity of the association with the disease is definitive, strong or moderate be included. On the other hand, according to Genomics England PanelApp and Gene2Phenotyp (G2P, European Bioinformatics Institute), it is recommended that only genes with a level of evidence of definitive or strong validity be included.

It is also recommended to include, where appropriate, the GADs involved in the differential diagnoses to maximize the test's sensitivity. In addition, some learned societies suggest that genes with incomplete penetrance and certain genes of uncertain significance (GUS) with limited validity, but for which new evidence has emerged, may also be included, with caution. In this case, disclosure consent explaining the possibility of inconclusive results should be requested from the patient beforehand, and the results should be clearly described and reported in a section separate from the GADs in the clinical report.

When using genome-wide NGS, some learned societies recommend variant screening strategies that focus on the patient's genotype and phenotype to achieve a balance between maximizing sensitivity and reducing the number of variants to be analysed.

### **Tools and resources available for developing diagnostic gene panels**

Numerous information sources and tools for structuring and facilitating the development of gene panels are available online. Evidence of the clinical validity of genes, as documented by various resources (e.g., GenCC, OMIM, ClinGen, DECIPHER, and PanelApp), should be considered when developing and maintaining gene lists.

### **Panel updating and maintenance**

The contents of diagnostic panels should be monitored and updated frequently. The review process may include consultations with experts in the targeted diseases, literature searches, and consulting specific resources. In addition, the laboratory's bioinformatics pipeline can be configured to flag and present all new entries in the programmed databases. ClinGen proposes time intervals for reevaluation procedures based on different levels of evidence of clinical validity of gene-disease associations, while the ACMG recommends a manual review every six months.

### **Reanalysis of data and production of an amended report**

According to the learned societies consulted, there is no requirement for laboratories to routinely reanalyze sequencing data. Rather, it is generally recommended that requests for reanalysis be made by the patient (or their parents) through the treating clinician. However, if the laboratory learns that the status of a specific variant has been reclassified, it is good clinical practice to identify the patients concerned and generate an amended report for the requesting clinician.

### **Conclusion**

The present state-of-knowledge report has enabled us to gather the available relevant literature on the principles and criteria for selecting genes to be tested for the investigation of a disease in constitutional genetics. The consulted literature has made it possible to meet the main objective of this work, which is to inform the MSSS of the best strategies for selecting genes associated with genetic diseases to create or update diagnostic gene panels. The implementation of a province-wide classification system based exclusively on minimum levels of evidence of gene-disease association would harmonize practices, reporting and patient care and services.

## SIGLES ET ACRONYMES

ACGS	Association for Clinical Genomic Science
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
AMP	Association for Molecular Pathology
CCMG	Canadian College of Medical Geneticists
ClinGen	Clinical Genome Resource
CQGC	Centre québécois de génomique clinique
CSER	Clinical Sequencing Exploratory Research consortium
DUP	Disomie uniparentale
EBM	<i>Evidence-Based Medicine</i>
ESHG	European Society of Human Genetics
ETMIS	Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
FA	Fréquence allélique
G2P	<i>Gene2Phenotype</i>
GAMM	Gène associé à une maladie mendélienne
GCWG	Gene Curation Working Group
GenCC	Gene Curation Coalition
GSI	Gène de signification incertaine
HGMD	Base de données des mutations du génome humain (de l'anglais <i>Human Gene Mutation Database</i> )
HGNC	HUGO Gene Nomenclature Committee
HQO	Health Quality Ontario
HPO	Ontologie du phénotype humain (de l'anglais <i>Human Phenotype Ontology</i> )
INESSS	Institut National d'excellence en santé et en services sociaux
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MGI	Medical Genome Initiative
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NHGRI	National Human Genome Research Institute
NHS	National Health Service (Angleterre)
NIH	National Institutes of Health
NUMT	Séquence d'ADN mitochondrial nucléaire (de l'anglais <i>Nuclear Mitochondrial DNA sequence</i> )
OMIM	<i>Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders</i>
OR	Rapport de cotes (de l'anglais <i>Odds Ratio</i> )

PIPOH	Population, intervention, professions, retombées/résultats et milieu de soins (de l'anglais <i>Population, Intervention, Professions, Outcomes and Health care system</i> )
pLOF	Variants de perte de fonction prévue (de l'anglais <i>Predicted Lost of Function</i> )
PON	Procédures opérationnelles normalisées
ROH	<i>Run</i> d'homozygotie
RQDM	Réseau québécois de diagnostic moléculaire
SNG	Séquençage de nouvelle génération
SNP	Polymorphisme nucléotidique simple (de l'anglais <i>Single-nucleotide polymorphism</i> )
SRP	Score de risque polygénique
STR	Répétitions courtes en tandem (de l'anglais <i>Short Tandem Repeat</i> )
TGMI	Transforming Genomic Medicine Initiative
VNC	Variant du nombre de copies
VNM	Variant nucléotidique multiple ou variant multinucléotidique
VNS	Variant nucléotidique simple ou variant mononucléotique
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> )



# GLOSSAIRE

## **Gène associé à une maladie mendélienne (GAMM)**

Les GAMM incluent des gènes qui répondent aux critères de preuves définitives, fortes ou modérées d'association gène-maladie décrites par ClinGen [DiStefano *et al.*, 2022; Bean *et al.*, 2020; Strande *et al.*, 2017].

## **Gène de signification incertaine (GSI)**

Les GSI comprennent les gènes qui répondent aux catégories ClinGen de preuves limitées ou contestées [DiStefano *et al.*, 2022; Bean *et al.*, 2020; Strande *et al.*, 2017].

## **Probant**

Personne qui est touchée par une maladie génétique ou que l'on soupçonne d'être exposée à un risque. En général, le probant est la première personne d'une famille qui attire l'attention des professionnels de la santé sur une maladie génétique [NIH-NHGRI, 2023].

## **Variants de perte de fonction prévue (pLOF)**

Variants de séquence dont l'effet anticipé est une perturbation grave de la fonction des gènes humains codant pour des protéines. Ils comprennent les variants non-sens, les décalages de cadre de lecture et les altérations des sites d'épissage [MacArthur et Tyler-Smith, 2010].

## **Variant de signification incertaine (VSI)**

Variants qui correspondent à la catégorie de preuves « signification incertaine » des lignes directrices et normes d'interprétation des variants de l'ACMG/AMP/CAP [Richards *et al.*, 2015].

## **Variant du nombre de copies (VNC)**

Segment d'ADN dont le nombre de copies est différent de celui trouvé dans le génome de référence. La taille du segment peut varier d'une kilobase à plusieurs mégabases. La variation est généralement attribuable à une délétion, une insertion ou à une duplication d'un segment d'ADN [Morris-Rosendahl, 2010; Lobo, 2008].

## **Variants nucléotidiques simples (VNS)**

Substitution d'un seul nucléotide par un autre dans une séquence de nucléotides.



# INTRODUCTION

Le mandat du Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM), dont fait partie le Centre québécois de génomique clinique (CQGC), est de répondre aux besoins actuels et futurs du réseau de la santé et des services sociaux dans le domaine du diagnostic moléculaire et de la médecine personnalisée, plus particulièrement dans les domaines des maladies rares et de la cancérologie. Il vise également à rapatrier dans le réseau public québécois la majeure partie des analyses cliniques réalisées par séquençage de nouvelle génération (SNG) dans des laboratoires hors Québec, dont les coûts dépassaient 27,5 M\$ CAN en 2021-2022.

À cette fin, le RQDM, soutenu par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), a entrepris un projet provincial de rehaussement technologique, de développement et de rapatriement des analyses effectuées par SNG. Les activités de séquençage pangénomique seront réalisées au CQGC qui intègre des séquenceurs à haut débit et une infrastructure nationale de bio-informatique. Certaines analyses germinales ou somatiques ciblées pourront continuer d'être développées et effectuées sur des séquenceurs de faible ou moyen débit dans les laboratoires de diagnostic moléculaire du réseau<sup>3</sup>, en fonction de leur expertise et de leur vocation.

Dans un souci d'uniformiser, d'encadrer et d'assurer la qualité de l'offre de services de SNG actuellement développée au Québec, des représentants du MSSS, du RQDM et du CQGC ont conjointement demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) des états des connaissances sur les principes et critères qui guident la décision de réaliser un séquençage de l'exome au lieu d'un séquençage ciblé d'un nombre limité de gènes. Les principes et critères de sélection des gènes à analyser, d'accès aux données de séquence de l'ensemble des gènes associés à une maladie monogénique (*mendéliome*), voire de l'exome complet, ainsi que des analyses en trio « parents-enfant » font aussi partie des questions d'évaluation. En résumé, les questions adressées à l'INESSS visent à nourrir une réflexion globale sur l'approche analytique et l'exhaustivité des analyses génomiques qui devraient être proposées en fonction des différents contextes cliniques.

Le présent état des connaissances traite spécifiquement des principes et critères qui devraient encadrer la sélection des gènes à analyser dans le contexte du diagnostic moléculaire d'une maladie en génétique constitutionnelle.

---

<sup>3</sup> Ministère de la Santé et des Services sociaux (consulté le 12 décembre 2022) : <https://www.msss.gouv.qc.ca/ministere/salle-de-presse/communiqu-1688/>.

# 1 MÉTHODOLOGIE

Le présent état des connaissances est une synthèse des résultats d'une revue rapide de la littérature que l'INESSS a effectuée sur les principes et critères permettant d'encadrer le choix des gènes à analyser en fonction de leur pertinence clinique dans des maladies génétiques.

L'état des connaissances vise à déterminer les meilleures pratiques en la matière; il est à finalité informative et ne constitue ni un exposé de position (*position paper*), ni une série de recommandations.

## 1.1 Question d'évaluation

Dans le contexte du séquençage de l'ADN germinal à des fins diagnostiques, quels principes et critères devraient encadrer le choix des gènes qui constitueraient un panel ciblé ou virtuel pour l'investigation associée à une maladie ou à une condition génétique?

## 1.2 Stratégie de repérage de l'information scientifique

Les stratégies de recherche, qui incluent des mots clés du vocabulaire libre et contrôlé (MeSH), ont été élaborées en collaboration avec un conseiller en information scientifique (Annexe A du document *Annexes complémentaires*). Les documents publiés en français ou en anglais sans restriction temporelle ont été retenus.

Les bases de données bibliographiques suivantes ont été interrogées : MEDLINE, Embase et EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Evaluation Database).

La recherche d'information a été complétée par la consultation de sites Web de sociétés savantes, d'organisations professionnelles, réglementaires et gouvernementales d'intérêt (Annexe B du document *Annexes complémentaires*). Une recherche manuelle des bibliographies des publications jugées pertinentes a également été effectuée.

## 1.3 Sélection des publications

Les publications retenues étaient les rapports d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, les revues systématiques avec ou sans méta-analyse, les lignes directrices, les guides de pratique clinique et les recommandations ou positions de sociétés savantes traitant du choix des gènes à analyser par SNG dans le contexte du diagnostic moléculaire d'une maladie génétique. Les documents ont été sélectionnés de façon indépendante par deux professionnelles scientifiques selon les critères PIPOH ([tableau 1](#)) [Fervers *et al.*, 2004].

**Tableau 1 Critères PIPOH employés pour sélectionner les documents**

PARAMÈTRE	SPÉCIFICATION
<b>Population à qui s'adresse l'intervention</b>	Patient / individu / fœtus suspecté d'une condition génétique (héritée ou <i>de novo</i> )
<b>Intervention</b>	Analyse par SNG de l'ADN germlinal d'un gène, d'un panel de gènes ciblé ou d'un panel virtuel à partir de l'exome ou du génome complet
<b>Professionnels à qui s'adressent les travaux</b>	Personnel des laboratoires de diagnostic moléculaire, pathologistes moléculaires, généticiens et autres professionnels qui collaborent au SNG à des fins diagnostiques
<b>Retombées et résultats d'intérêt (de l'anglais <i>Outcome</i>)</b>	Principes ou critères qui guident le choix des gènes à analyser lors du diagnostic moléculaire de maladies génétiques en fonction des niveaux de preuve scientifique de leur utilité clinique
<b>Milieu de soins (de l'anglais <i>Health care setting</i>)</b>	Milieus cliniques comparables à celui du Québec, notamment avec un système public de soins et services de santé (sans s'y restreindre)

De plus, d'autres critères ont été appliqués lors de la sélection des publications issues du repérage de l'information scientifique. Ainsi, les publications dans lesquelles les résultats ne sont pas suffisamment décrits ou ne sont pas compréhensibles ou qui ne présentent pas de recommandations ou de critères de sélection des gènes pour leur implication dans une maladie génétique ont été rejetées. En cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue.

Les désaccords sur la sélection finale des publications ont été résolus en présence du coordonnateur scientifique. Le diagramme de sélection des publications est présenté à l'Annexe C du document *Annexes complémentaires*.

L'extraction de l'information pertinente, issue des publications sélectionnées, a été réalisée par la professionnelle responsable de l'évaluation, puis vérifiée par une professionnelle associée. Les données d'intérêt extraites sont consultables sur demande à l'INESSS.

Les principaux constats sont résumés dans le rapport sous forme d'une synthèse narrative appuyée par des tableaux et des figures au besoin.

## 1.4 Évaluation de la qualité méthodologique des publications

L'évaluation de la qualité méthodologique des publications retenues a été effectuée par une professionnelle scientifique à l'aide de l'outil AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II Instrument*) [Brouwers *et al.*, 2010]. Elles ont été jugées de bonne qualité méthodologique avec un score global fixé arbitrairement à 75 % ou plus; de qualité modérée avec un score global de 50 % à 74 %; de faible qualité avec un score

global de 25 % à 49 %; et de très faible qualité avec un score global de moins de 25 %. Les résultats de cette évaluation sont présentés à l'Annexe D du document *Annexes complémentaires*.

## **1.5 Validation et assurance qualité**

Une validation du document a été réalisée par la coordination scientifique et la direction responsable de sa production. Le document n'a pas fait l'objet d'une lecture externe.

Une lecture d'une version préliminaire du rapport a été faite par deux experts membres du RQDM (voir la section *Autres contributions* des pages liminaires de ce rapport) afin de valider les orientations des travaux et de s'assurer de répondre aux besoins du MSSS et du RQDM.

## 2 RÉSULTATS

Dix publications traitant des critères et principes qui permettent de guider le choix des gènes à analyser pour établir le diagnostic moléculaire des maladies génétiques en contexte clinique ont été sélectionnées à la suite de la revue de la littérature ([tableau 2](#)). Neuf des dix publications ont répondu aux caractéristiques minimales pour être qualifiées de guides de pratique, c'est-à-dire qu'elles présentaient suffisamment de détails méthodologiques pour une évaluation par l'outil AGREE II. La qualité méthodologique globale, tenant compte de tous les domaines d'évaluation de l'outil, a été calculée et donne des résultats de modérés à bons pour l'ensemble de ces documents (Annexe D du document *Annexes complémentaires*). Il est important de souligner qu'une certaine cohérence est observée entre les différentes publications et recommandations.

Les documents repérés proposent que la conception et la mise en œuvre des panels de gènes consacrés au diagnostic moléculaire des conditions génétiques soient principalement basées sur une réflexion approfondie de l'utilisation prévue. Ils recommandent de suivre un processus permettant de garantir la sensibilité, la spécificité et la validité cliniques du panel grâce à un examen méthodique des causes génétiques de la maladie et de la solidité des preuves des relations gène-maladie [DiStefano *et al.*, 2022; GCWG, 2022; Bean *et al.*, 2020; Strande *et al.*, 2017; Richards *et al.*, 2015].

Les paragraphes qui suivent présentent, dans un premier temps, une description sommaire de la plus récente étude internationale d'harmonisation des termes de validité clinique et des niveaux de preuve d'association gène-maladie, la Gene Curation Coalition – GenCC<sup>4</sup>. Elle est suivie d'une synthèse des recommandations et des critères de curation et de sélection des gènes qui devront constituer un panel à visée diagnostique. Finalement, un survol des principaux outils et ressources disponibles pour l'élaboration de ces panels, des recommandations de mise à jour et de maintenance de ceux-ci ainsi que des recommandations relatives aux réanalyses des données de séquençage sont présentés.

---

<sup>4</sup> The Gene Curation Coalition – GenCC : <http://thegencc.org> (consulté le 2 février 2023).

**Tableau 2 Publications sélectionnées relatives au choix des gènes à inclure dans un panel à visée diagnostique**

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	SOCIÉTÉ SAVANTE	TYPE DE DOCUMENT, DEVIS	TITRE, SUJETS PRINCIPAUX
[GCWG, 2022] États-Unis	ClinGen	Procédure opérationnelle standardisée	<b>Gene Clinical Validity Curation Process – Standard Operating Procedure, Version 9 (May 2022)</b> Curation des associations gène-maladie / classification de la validité clinique
[DiStefano <i>et al.</i> , 2022] États-Unis	GenCC	Lignes directrices / harmonisation	<b>The Gene Curation Coalition: A global effort to harmonize gene-disease evidence resources</b> Maladies monogéniques / association gène-maladie / curation des gènes / diagnostic génétique
[Austin-Tse <i>et al.</i> , 2022] États-Unis	MGI	Lignes directrices	<b>Best practices for the interpretation and reporting of clinical whole genome sequencing</b> Maladies génétiques rares / WGS clinique
[Souche <i>et al.</i> , 2022] Europe	EuroGentest / ESHG	Lignes directrices	<b>Recommendations for whole genome sequencing in diagnostics for rare diseases</b> Maladies rares / SNG / génétique médicale
[Bean <i>et al.</i> , 2020] États-Unis	ACMG	Normes techniques	<b>Diagnostic gene sequencing panels: from design to report—a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)</b> Maladies mendéliennes / association gène-maladie / panel de séquençage de gènes / diagnostic
[Ellard <i>et al.</i> , 2020] Royaume-Uni	ACGS	Lignes directrices	<b>ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification in Rare Disease 2020</b> Maladies rares / classification des variants
[Martin <i>et al.</i> , 2019] Royaume-Uni	PanelApp	Lignes directrices / base de données	<b>PanelApp crowdsources expert knowledge to establish consensus diagnostic gene panels</b> Maladies rares / panels de gènes à visée diagnostique
[Strande <i>et al.</i> , 2017] États-Unis	ClinGen	Cadre de référence / méthode systématique / lignes directrices	<b>Evaluating the Clinical Validity of Gene-Disease Associations: An Evidence-Based Framework Developed by the Clinical Genome Resource</b> Maladies mendéliennes / associations gène-maladie / classification
[Richards <i>et al.</i> , 2015] États-Unis	ACMG/AMP	Lignes directrices / normes	<b>Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology</b> Maladies rares / classification des variants / association variant-maladie
[MacArthur <i>et al.</i> , 2014] États-Unis	Groupe de travail du NHGRI	Lignes directrices	<b>Guidelines for investigating causality of sequence variants in human disease</b> Maladies rares / association variant-maladie / causalité

**Sigles et acronymes** : ACGS : Association for Clinical Genomic Science; ACMG : American College of Medical Genetics; AMP : Association for Molecular Pathology; ESHG : European Society of Human Genetics; GCWG : ClinGen Curation Working Group; GenCC : Gene Curation Coalition; MGI : *Medical Genome Initiative*; NHGRI : National Human Genome Research Institute; SNG : séquençage de nouvelle generation; s.o. : sans objet; WES : séquençage de l'exome complet (de l'anglais *whole exome sequencing*); WGS : séquençage du génome complet (de l'anglais *whole genome sequencing*).



## 2.1 Sommaire – Harmonisation des termes et des niveaux de preuve d’association gène-maladie et de curation des gènes en génétique constitutionnelle par la Gene Curation Coalition (GenCC)

Jusqu’en 2022, l’information concernant la validité des relations gène-maladie n’était soumise à aucune norme ou terminologie universelle internationale pour définir la base des preuves du rôle d’un gène dans une maladie, et il n’existait aucune ressource harmonisée unique [DiStefano *et al.*, 2022]. Une grande variation dans la pratique était donc observée, en particulier dans l’utilisation des preuves d’association gène-maladie, notamment pour la conception et la maintenance des panels de gènes virtuels [Stark *et al.*, 2021]. Or, des évaluations robustes de la validité de l’association gène-maladie sont à la base d’une interprétation précise des variants de séquence en génétique constitutionnelle [Souche *et al.*, 2022; Stark *et al.*, 2021; Richards *et al.*, 2015]. En effet, la divulgation de variants dans des gènes dont la validité clinique n’a pas été démontrée présente des risques pour les soins aux patients en raison du potentiel de mauvaise interprétation et de diagnostic erroné [Souche *et al.*, 2022; Stark *et al.*, 2021; Richards *et al.*, 2015]. C’est dans l’optique de résoudre ce problème que la Gene Curation Coalition – GenCC a été créée [DiStefano *et al.*, 2022].

Ce nouveau regroupement rassemble aujourd’hui la majorité des sociétés savantes qui ont proposé des recommandations, des critères ou des initiatives de curation des gènes au cours des dernières années. Les membres actuels de GenCC sont les suivants : Ambry Genetics, Clinical Genome Resource (ClinGen-ClinVar), DECIPHER, Franklin by Genoox, Genomics England PanelApp, HGNC (HUGO Gene Nomenclature Committee), Illumina Inc., Invitae, King Faisal Specialist Hospital and Research Center, Mass General Brigham Laboratory for Molecular Medicine, Myriad Women’s Health, OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), Orphanet, PanelApp Australia, and the Gene2Phenotype Database of TGMI (Transforming Genomic Medicine Initiative) [DiStefano *et al.*, 2022].

GenCC a donc rédigé des définitions harmonisées des différents niveaux de preuve d’associations gène-maladie en se basant sur les ressources existantes et a réalisé un sondage Delphi modifié en trois étapes pour réduire la liste des termes employés et statuer sur une terminologie universelle [DiStefano *et al.*, 2022]. GenCC<sup>4</sup> a également entrepris le déploiement d’une base de données unifiée des preuves de la validité des associations gène-maladie selon les assertions de ses membres. Il est toutefois à noter que l’information est présentée telle quelle, collectée par le biais de soumissions périodiques des membres et qu’elle peut donc ne pas représenter l’information la plus récente.

Le [tableau 3](#) montre la disparité des termes de validité clinique employés par différents membres de GenCC avant l’harmonisation des terminologies. Le [tableau 4](#) présente le résultat du processus Delphi d’harmonisation des termes de GenCC [DiStefano *et al.*, 2022]. Les définitions et les descriptions de ces termes, qui sont à la base du processus d’évaluation des preuves des associations gène-maladie et de curation des gènes,

principalement basées sur celles de ClinGen<sup>5</sup>, sont plus amplement présentées à la section suivante.

**Tableau 3** Variation des termes employés pour définir la validité clinique des associations gène-maladie par différents membres de GenCC avant l'harmonisation des terminologies

ClinGen	G2P	Orphanet	OMIM	PanelApp
Definitive	Confirmed	Present	Yes	Green
Strong	Confirmed	Present	Yes	Green
Moderate	Probable	Absent	Yes	Amber
Limited	Possible	Candidate	?Disease	Red
No Evidence	Absent	Absent	No Disease Claim	Red
Disputed	Absent	Candidate	?Disease	Red/Amber
Refuted	Absent	Absent (suppressed)	Reclassified-VUS	Red

**Source** : Tableau intégralement repris de l'étude publiée par DiStefano *et al.*, 2022 sous licence gratuite « *Approved for Free Cultural Work CC BY 4.0* » d'Europe PMC.

**Sigle** : VUS : *variant of uncertain significance*.

**Tableau 4** Résultat du processus Delphi d'harmonisation des termes de GenCC

TERMES DU NIVEAU DE PREUVE	TRADUCTION LIBRE
<i>Definitive</i>	Définitive
<i>Strong</i>	Forte
<i>Moderate</i>	Modérée
<i>Limited</i>	Limitée
<i>Disputed Evidence</i>	Contestée
<i>Refuted Evidence</i>	Réfutée
<i>No Known disease relationship</i>	Aucune relation connue avec la maladie
<i>Animal Model Only</i>	Modèle animal seulement

**Source** : Adapté et traduit (traduction libre) de DiStefano *et al.*, 2022 sous licence gratuite « *Approved for Free Cultural Work CC BY 4.0* » d'Europe PMC.

<sup>5</sup> ClinGen est une organisation financée par les National Institutes of Health (NIH) dont l'objectif est de créer une ressource centrale qui définit la pertinence clinique des gènes et des variants pour une utilisation en médecine de précision et en recherche. <https://clinicalgenome.org/> Visité le 2023-03-21.

## 2.2 Évaluation des preuves d'association gène-maladie en génétique constitutionnelle et curation des gènes

Le processus de curation des gènes de ClinGen combine une évaluation des preuves génétiques (voir [section 2.2.1](#)) et expérimentales (voir [section 2.2.2](#)) de la littérature scientifique révisée par les pairs pour classer les associations gène-maladie. Il s'agit d'une approche semi-quantitative objective et standardisée qui favorise la collecte, la pondération et l'évaluation cohérentes des preuves. Un score global est ensuite calculé à l'aide d'une matrice de synthèse (voir [section 2.2.4](#)) qui additionne le total des points obtenus pour les preuves génétiques et expérimentales, permettant ainsi la classification de la validité clinique de l'association d'un gène avec une maladie donnée [GCWG, 2022]. Cette classification (voir [section 2.2.5](#)) se divise en huit catégories, soit « Définitive », « Forte », « Modérée », « Limitée », « Contestée », « Réfutée », « Aucune relation connue avec la maladie » et « Modèle animal seulement » [DiStefano *et al.*, 2022; GCWG, 2022].

Les sections suivantes résument le processus d'évaluation des preuves et de classification de la validité clinique des associations gène-maladie de ClinGen [GCWG, 2022]. Pour plus de détails et une information à jour, le lecteur est invité à se référer à la plus récente version de la procédure opérationnelle standardisée de curation des gènes de ClinGen (<https://clinicalgenome.org/>).

### 2.2.1 Preuves génétiques

Une matrice de synthèse permettant l'évaluation des preuves génétiques est présentée au [tableau 5](#) [GCWG, 2022]. Les classes des preuves génétiques et leur importance relative sont évaluées afin de leur attribuer un score et permettre ainsi leurs validation, classement et sélection. En bref, les preuves génétiques sont séparées en deux catégories principales : 1) les données de cas individuels; et 2) les données de cas-témoins. Chaque catégorie se voit attribuer un intervalle de points avec un score maximal à atteindre.

Les données relatives aux cas individuels proviennent d'études décrivant des individus et des familles avec des variants dans le gène d'intérêt. Des points doivent être attribués à chaque cas en fonction du schéma d'hérédité du variant, de la conséquence moléculaire et de la preuve de la pathogénicité de la maladie. En plus des points pour la preuve de la présence d'un variant, une paire gène-maladie peut également recevoir des points pour une analyse de ségrégation<sup>6</sup> convaincante. Pour les études cas-témoins, elles peuvent être classées soit en tant qu'analyse de variants uniques, soit en tant qu'analyse des variants agrégés, mais le nombre de points admissibles pour chaque catégorie est le même. Les points doivent être attribués en fonction de la qualité globale de chaque étude selon les critères suivants : méthodologie de détection des variants,

---

<sup>6</sup> L'analyse de ségrégation est une technique statistique qui tente de déterminer si le schéma des phénotypes au sein des familles est cohérent avec la transmission d'un gène majeur pour ce phénotype [Oh et Molfino, 2013].

puissance, biais et facteurs de confusion, et puissance statistique [GCWG, 2022]. Pour une description plus complète, veuillez-vous référer au [tableau 5](#).

**Tableau 5 Matrice de synthèse des preuves génétiques**

	Catégorie de preuve génétique	Type d'information du cas (score de départ suggéré)		Mises à jour suggérées		Intervalle de pointage	Points donnés	Score maximal	
				Donnée fonctionnelle	De novo				
Données de cas individuels	Preuve de variant*	Variant nul prédit ou prouvé (1,5 point)		+ 0,5 point	+ 0,5 point	0-3 points (par variant)		12	
		Autre type de variant (0,1 point)**		+ 0,4 point	+ 0,4 point	0-1,5 point (par variant)			
	Preuve de ségrégation	Preuves de ségrégation dans une ou plusieurs familles			Méthode de séquençage		0-3 points		3
			Scores LOD totaux	Séquençage des gènes candidats	Exome/Génome ou tous les gènes séquencés dans la région de liaison génétique				
2-2,99			0,5 point	1 point					
3-4,99			1 point	2 points					
≥ 5	1,5 point	3 points							
Données de cas-témoins	Étude de type cas-témoin	Critères de qualité des cas-témoins		Points / Études suggérés			Points donnés	Score maximal	
	Analyse d'un variant simple	<ul style="list-style-type: none"> <li>Méthodologie de détection des variants</li> <li>Puissance</li> </ul>		0-6 points				12	
	Analyse des variants agrégés	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biais et facteurs de confusion</li> <li>Signification statistique</li> </ul>		0-6 points					
<b>Total des points attribuables pour les preuves génétiques</b>								<b>12</b>	

**Source** : Traduit de la version 9 de la procédure opérationnelle standardisée (SOP – May 2022) de curation des gènes de ClinGen : [https://clinicalgenome.org/site/assets/files/5391/version\\_9\\_gene\\_curation\\_sop\\_final2.pdf](https://clinicalgenome.org/site/assets/files/5391/version_9_gene_curation_sop_final2.pdf) (consultée le 24 janvier 2022), GCWG, 2022.

**Abréviation** : LOD : logarithme des coefficients de probabilité (de l'anglais *logarithm of the odds*).

\* Dans le cas de conditions de transmission autosomique récessive, chaque variant (en *trans*) doit être évalué indépendamment, puis ils doivent être combinés pour obtenir le score final.

\*\* Pour 2 variants faux-sens sans données fonctionnelles, évaluer à 0,25. Pour tous les autres scénarios, arrondir au 0,5 point le plus proche. Voir le SOP de ClinGen v9 pour des détails explicatifs supplémentaires [GCWG, 2022].

## 2.2.2 Preuves expérimentales

Les études qui ne visent pas à appuyer la relation gène-maladie, mais qui visent à évaluer l'impact fonctionnel d'un variant relèvent des preuves expérimentales. Les types de preuves expérimentales au niveau des gènes et leur importance relative pour permettre leur validation et leur sélection sont énoncées dans le [tableau 6](#) [GCWG, 2022]. Les types de preuves sont divisés en quatre catégories en fonction de leur

contribution relative à la validité clinique globale d'une association gène-maladie, en donnant plus de poids aux données *in vivo*. Chaque catégorie se voit attribuer un intervalle de points avec un score maximal qui peut être atteint, ce qui permet d'accorder plus de poids aux données *in vivo*. (p. ex. Modèles et Restauration) par rapport aux données expérimentales *in vitro*. Les preuves dans la catégorie de preuves fonctionnelles ont moins de poids et comprennent les types de preuves suivants : fonction biochimique, interactions et expression. Les expériences d'altération fonctionnelle dans des cellules de patients atteints portant des variants pathogènes candidats se voient accorder plus de poids que la catégorie de preuve fonctionnelle. Enfin, les systèmes modèles et les expériences de restauration phénotypique ont le plus de poids dans cette matrice [GCWG, 2022]. Pour une description plus complète, veuillez vous référer au [tableau 6](#).

**Tableau 6 Matrice de synthèse des preuves expérimentales**

Catégorie de preuve	Type de preuve	Points suggérés		Points donnés	Score maximal
		Par défaut	Intervalle		
Fonctionnelle	Fonction biochimique	0,5	0-2		2
	Interaction protéique	0,5	0-2		
	Expression	0,5	0-2		
Altération fonctionnelle	Cellules dérivées d'un patient	1	0-2		2
	Cellules non dérivées d'un patient	0,5	0-1		
Modèles	Organisme modèle non humain	2	0-4		4
	Modèle de culture cellulaire	1	0-2		
Restauration	Restauration dans un humain	2	0-4		
	Restauration dans un organisme modèle non humain	2	0-4		
	Restauration dans un modèle de culture cellulaire	1	0-2		
	Restauration dans des cellules dérivées d'un patient	1	0-2		
<b>Total des points admissibles pour les preuves expérimentales</b>					<b>6</b>

**Source** : Traduit de la version 9 de la procédure opérationnelle standardisée (SOP – May 2022) de curation des gènes de ClinGen : [https://clinicalgenome.org/site/assets/files/5391/version\\_9\\_gene\\_curation\\_sop\\_final2.pdf](https://clinicalgenome.org/site/assets/files/5391/version_9_gene_curation_sop_final2.pdf) (consultée le 24 janvier 2022), GCWG, 2022.

### 2.2.3 Preuves contradictoires

Bien que les curateurs soient encouragés à rechercher et à documenter (par une description qualitative) les preuves contradictoires, aucun point spécifique n'est attribué à cette catégorie. Les types de preuves contradictoires valides et leur poids relatif seront uniques à chaque association gène-maladie et, selon ClinGen, il serait trompeur de tenter de quantifier uniformément ce type de preuves négatives par rapport aux preuves positives rapportées [Strande *et al.*, 2017].

S'il existe des preuves contradictoires substantielles, une révision manuelle et la contribution d'experts sont nécessaires pour évaluer la force des preuves contradictoires, déterminer si elles l'emportent sur les preuves justificatives disponibles et, le cas échéant, décider si l'association gène-maladie doit être classée dans la

catégorie de validité clinique « Contestée » ou « Réfutée », telles que décrites à la section suivante (voir [section 2.2.5](#)).

#### **2.2.4 Matrice de synthèse de la validité clinique**

À la suite de l'évaluation des preuves génétiques et expérimentales, les scores attribués sont additionnés pour générer un score total (allant de 1 à 18) qui correspond à une classification préliminaire de validité clinique et qui s'effectue dans la matrice de synthèse du [tableau 7](#) [GCWG, 2022].

Le système proposé par ClinGen fournit une méthode transparente pour résumer et évaluer toutes les preuves conservées pour une association gène-maladie, encourageant la cohérence entre les curateurs. Bien que la matrice de résumé facilite une évaluation préliminaire de la relation gène-maladie, le curateur initial ou l'expert réviseur peut ajuster la classification en fournissant une justification spécifique pour le changement. Les classifications finales sont déterminées en collaboration avec les experts en maladies qui examinent la classification préliminaire et les preuves à l'appui et s'efforcent de parvenir à un consensus avec les curateurs initiaux. Si les experts de la maladie et les curateurs initiaux ne sont pas d'accord sur la classification finale, un membre expérimenté du groupe de travail de curation de ClinGen peut être appelé à faciliter la classification finale en privilégiant la classification la plus conservatrice si un consensus ne peut être obtenu. Il convient de noter que les données expérimentales ne peuvent à elles seules justifier une classification de la validité clinique au-delà de « Aucune relation connue avec la maladie », comme décrit à la [section 2.2.5](#), et qu'au moins un variant génétique chez l'humain avec une association causale plausible doit être présent pour obtenir la classification « Limitée » [Strande *et al.*, 2017].

La différence entre les classifications « Limitée », « Modérée » et « Forte » des maladies génétiques est justifiée par la qualité et la quantité des preuves; on s'attend à ce que les associations gène-maladie valides accumulent progressivement suffisamment de preuves et soient répliquées au fil du temps pour obtenir une classification « Définitive ». Ce cadre repose principalement sur des preuves obtenues à partir de la littérature primaire publiée, reconnue par des ressources telles que PubMed et OMIM (voir [section 2.4](#)), et évaluée de manière indépendante par des curateurs. Toutefois, si nécessaire, de l'information non publiée disponible dans des ressources accessibles au public, telles que des bases de données de variants, peut être employée à condition que des preuves soient fournies [Strande *et al.*, 2017]. Les définitions et détails de la classification de la validité clinique sont présentés dans le [tableau 8](#) et sont décrits dans la section suivante.

**Tableau 7 Matrice de synthèse de la validité clinique**

PAIRE GÈNE-MALADIE :				
Critère d'affirmation	Preuve génétique (0-12 points)	Preuve expérimentale (0-6 points)	Total des points (0-18)	Réplication avec le temps (O/N)
Description	Données de cas, de ségrégation familiale ou de cas-témoins qui soutiennent l'association gène-maladie	Preuves expérimentales au niveau du gène à l'appui de l'association gène-maladie	Somme des preuves génétiques et expérimentales	> 2 publications avec des preuves convaincantes avec le temps (> 3 ans)
Points attribués				
CLASSIFICATION CALCULÉE DU NIVEAU DE PREUVE		LIMITÉE	0,1-6	
		MODÉRÉE	7-11	
		FORTE	12-18	
		DÉFINITIVE	12-18 et répliquée avec le temps	
Preuves contradictoires valides (Oui/Non)*	Énumérez les références et décrivez les preuves :			
CLASSIFICATION DU CURATEUR				

**Source** : Traduit de la version 9 de la procédure opérationnelle standardisée (SOP – May 2022) de curation des gènes de ClinGen : [https://clinicalgenome.org/site/assets/files/5391/version\\_9\\_gene\\_curation\\_sop\\_final2.pdf](https://clinicalgenome.org/site/assets/files/5391/version_9_gene_curation_sop_final2.pdf) (consultée le 24 janvier 2022), GCWG, 2022.

### 2.2.5 Classification des niveaux de preuve de validité clinique

La semi-quantification obtenue avec la matrice de synthèse permet de classer la validité clinique d'une association gène-maladie en fonction du niveau de la preuve. Cette classification, présentée au [tableau 8](#), se divise en huit catégories de preuve, soit « Définitive », « Forte », « Modérée », « Limitée », « Contestée » et « Réfutée » (dérivées de l'anglais *Definitive*, *Strong*, *Moderate*, *Limited*, *Disputed* et *Refuted*) [Strande *et al.*, 2017]. Elle inclut aussi la catégorie par défaut pour les gènes sans variant convaincant causant une maladie humaine, soit « Aucune relation connue avec la maladie » (*No known disease relationship*) adoptée à la suite du sondage effectué par GenCC en 2022 [DiStefano *et al.*, 2022; GCWG, 2022]. De plus, GenCC précise et ajoute officiellement à cette liste la catégorie « Modèle animal seulement » (*Animal model only*) [DiStefano *et al.*, 2022; GCWG, 2022].

Cette classification permet donc de répondre à la question suivante : Des variations de ce gène provoquent-elles la maladie? Elle permet ainsi de classer les gènes selon le niveau de preuve de leur implication dans une maladie génétique afin de pouvoir les inclure ou les exclure d'un panel diagnostique.

Les sections suivantes traitent spécifiquement des niveaux de preuve favorables d'une association gène-maladie et des catégories de gène à inclure dans un panel à visée diagnostique.

**Tableau 8 Terminologie et description des niveaux de preuve d'une association gène-maladie de ClinGen et GenCC**

NIVEAU DE LA PREUVE		DESCRIPTION DE LA PREUVE <sup>1</sup> (voir la <a href="#">note</a> de bas de tableau)
<b>PREUVES FAVORABLES</b>	<b>DÉFINITIVE</b>	<p><b><i>Le rôle de ce gène dans cette maladie particulière a été démontré à plusieurs reprises dans les contextes de la recherche et du diagnostic clinique, et a été confirmé au fil du temps (en général, au moins 2 publications indépendantes sur une période de 3 ans). Aucune preuve convaincante n'est apparue pour contredire le rôle du gène dans la maladie spécifiée.</i></b></p> <p>Le rôle de ce gène dans cette maladie particulière a été démontré à maintes reprises dans les contextes de la recherche et du diagnostic clinique, et il a été confirmé au fil du temps (en général, au moins 2 publications indépendantes documentant des preuves génétiques humaines durant une période d'au moins 3 ans).</p> <p>Les variants qui perturbent la fonction et/ou qui ont d'autres données génétiques et démographiques solides (p. ex. occurrence de <i>novo</i>, absence des cas témoins, forte association avec un petit intervalle génomique, etc.) sont considérés comme convaincants de la causalité de la maladie dans ce cadre.</p> <p>Comme dans la catégorie « Forte », différents types de données expérimentales à l'appui sont aussi généralement présents, mais il n'est pas nécessaire d'obtenir cette désignation si des preuves génétiques substantielles et convaincantes sont présentes.</p>
	<b>FORTE</b>	<p><b><i>Le rôle de ce gène comme cause monogénique de la maladie a été démontré à plusieurs reprises et de manière indépendante, fournissant des preuves très convaincantes chez l'homme et il n'y a aucune preuve contradictoire du rôle de ce gène dans cette maladie.</i></b></p> <p>Le rôle de ce gène dans la maladie a été démontré de manière indépendante dans au moins deux études distinctes fournissant des preuves solides du rôle de ce gène dans la maladie.</p> <p>Les paires gène-maladie avec des preuves solides démontrent des preuves génétiques considérables (de nombreux probants non apparentés qui ont des variants avec des preuves suffisantes à l'appui de la causalité de la maladie).</p> <p>Des preuves convaincantes au niveau des gènes provenant de différents types de données expérimentales à l'appui sont généralement également présentes, mais ne sont pas nécessaires pour obtenir cette désignation si des preuves génétiques convaincantes substantielles sont présentes.</p> <p>Aucune preuve convaincante n'a émergé, qui contredirait le rôle du gène dans la maladie notée.</p> <p>Les preuves doivent totaliser <math>\geq 12</math> points selon les tableaux 5 à 7 pour obtenir cette désignation.</p>
	<b>MODÉRÉE</b>	<p><b><i>Il existe une quantité intermédiaire de preuves chez l'homme pour soutenir un rôle causal de ce gène dans cette maladie, sans preuve contradictoire. L'ensemble des preuves n'est pas très important (par exemple, il est possible qu'il n'y ait qu'un seul article clé), mais semble suffisamment convaincant pour que la paire gène-maladie soit validée par des preuves supplémentaires dans un avenir proche.</i></b></p> <p>Il existe des preuves modérées pour soutenir un rôle causal de ce gène dans cette maladie.</p> <p>Les paires gène-maladie avec des preuves modérées démontrent généralement des preuves génétiques convaincantes (probants qui ont des variants avec des preuves suffisantes à l'appui de la causalité de la maladie avec ou sans données expérimentales modérées soutenant la relation gène-maladie).</p> <p>Le rôle de ce gène dans la maladie n'a peut-être pas été rapporté de manière indépendante, mais aucune preuve convaincante n'a émergé qui contredirait le rôle du gène dans la maladie notée.</p> <p>Les preuves doivent être comprises entre 7 et 11 points selon les tableaux 5 à 7 pour obtenir cette désignation.</p>



NIVEAU DE LA PREUVE	DESCRIPTION DE LA PREUVE <sup>1</sup> (voir la <a href="#">note</a> de bas de tableau)
LIMITÉE	<p><b><i>Il existe peu de preuves humaines pour soutenir un rôle causal de ce gène dans cette maladie, mais toutes les preuves n'ont pas été réfutées. Par exemple, il peut y avoir une collection de variants faux-sens rares chez l'homme, mais sans impact fonctionnel convaincant, des données de ségrégation qui pourraient être le fruit du hasard (par exemple à travers une ou deux méioses) ou qui n'impliquent pas un seul gène, ou des données fonctionnelles sans récapitulation directe du phénotype. Globalement, l'ensemble des preuves ne répond pas aux critères contemporains permettant de revendiquer une association valide avec une maladie. La majorité d'entre elles sont probablement de fausses associations.</i></b></p> <p>En général, la catégorie « Limitée » devrait être appliquée lorsque les experts estiment que la relation gène-maladie est plausible, mais que les preuves ne sont pas suffisantes pour obtenir un score modéré. Les exemples de scénarios incluent (mais ne sont pas limités à) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ un nombre modéré de cas avec un phénotype cohérent, mais pas très spécifique. Les variants présentent certaines preuves de pathogénicité, mais il y a peu ou pas de preuves fonctionnelles pour soutenir la variation.</li> <li>▪ un petit nombre de cas avec des présentations phénotypiques bien définies et cohérentes. Les variants sont des causes plausibles de maladie compte tenu de la prévalence de la maladie et du mode de transmission.</li> <li>▪ un cas unique avec un phénotype rare et distinct et une occurrence <i>de novo</i> dans un gène hautement conservé.</li> <li>▪ un seul cas avec un phénotype rare et distinct et des variants bialléliques de perte de fonction.</li> </ul> <p>La catégorie « Limitée » ne devrait PAS être appliquée dans des circonstances où aucune des preuves présentées n'est convaincante; dans ces circonstances, la catégorie « Contestée » devrait être envisagée.</p>
PREUVE CONTRADICTOIRE	<p>Bien qu'il y ait eu une affirmation d'une relation gène-maladie, les preuves initiales ne sont pas convaincantes du point de vue actuel et/ou des preuves contradictoires sont apparues. Voici quelques exemples de scénarios (liste non exhaustive) :</p> <p><b><u>CONTESTÉE</u></b></p> <p><b><i>Bien que des preuves aient été rapportées, d'autres preuves de même poids remettent en cause cette affirmation.</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Seulement quelques cas avec des phénotypes non spécifiques, génétiquement hétérogènes, et des variants faux-sens; aucune donnée expérimentale convaincante n'est disponible.</li> <li>▪ Tous les cas signalés ont été notés à 0 (ou la somme des preuves génétiques est inférieure à 1) après examen du GCEP (<i>ClinGen gene curation expert panel</i>).</li> <li>▪ Les variants initialement signalés ont maintenant été reconnus comme ayant une fréquence dans population trop élevée pour être compatibles avec la maladie.</li> </ul> <p><b><u>RÉFUTÉE</u></b></p> <p><b><i>Une relation gène-maladie a été affirmée dans la littérature, mais de nouvelles preuves valables sont apparues qui réfutent l'ensemble des preuves initiales.</i></b></p> <p>Des preuves réfutant les preuves initialement rapportées du rôle du gène dans la maladie spécifiée ont été rapportées et l'emportent de manière significative sur toute preuve à l'appui de ce rôle. Cette désignation doit être appliquée à la discrétion des experts du domaine clinique après un examen approfondi des données disponibles. Les exemples de scénarios incluent (mais ne sont pas limités à) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Toutes les preuves génétiques existantes ont été exclues, laissant le gène avec essentiellement aucune preuve valide restante après une revendication originale.</li> <li>▪ Les probants initialement signalés se sont avérés avoir une autre cause de maladie.</li> </ul>

NIVEAU DE LA PREUVE	DESCRIPTION DE LA PREUVE <sup>1</sup> (voir la <a href="#">note</a> de bas de tableau)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Il a été déterminé plus tard que les probants initialement signalés n'avaient PAS la maladie en question.</li> <li>▪ Les données cas-témoins très rigoureuses sur le plan statistique ne démontrent aucun enrichissement chez les cas par rapport aux témoins.</li> </ul>
<p align="center"><b>MODÈLE ANIMAL SEULEMENT <sup>2</sup></b></p>	<p><i><b>Il n'existe pas (ou très peu) de preuves de la maladie chez l'humain, mais un modèle animal convaincant existe.</b></i></p>
<p align="center"><b>AUCUNE RELATION CONNUE AVEC LA MALADIE <sup>3</sup></b></p>	<p><i><b>Aucune allégation de maladie dans aucun organisme n'a été rapportée.</b></i></p> <p>La preuve d'un rôle causal dans la maladie monogénique d'intérêt (déterminée à l'aide des directives de regroupement et de fractionnement de ClinGen) n'a pas été rapportée dans la littérature (publiée, prépubliée et/ou présente dans des bases de données publiques comme ClinVar ou autre).</p> <p>Ces gènes pourraient être des gènes « candidats » basés sur des intervalles de liaison, des modèles animaux, une implication dans des voies connues pour être impliquées dans les maladies humaines, etc., mais aucun rapport n'a directement impliqué le gène dans la maladie spécifiée.</p> <p>Si une allégation de relation avec la maladie spécifiée a été signalée, mais que les preuves sont minimales ou non convaincantes, envisagez la catégorie « Limitée », « Contestée » ou « Réfutée ». Une étiquette désignant « Modèle animal seulement » (voir la catégorie suivante) est appliquée sur <a href="http://clinicalgenome.org">clinicalgenome.org</a> pour les paires gène-maladie dans lesquelles aucune preuve génétique humaine n'a été affirmée, mais un modèle animal existe.</p>

**Sources :** Adapté et traduit (traduction libre) des versions publiées par GenCC, DiStefano *et al.*, 2022. Traduit de la version 9 de la procédure opérationnelle standardisée (SOP – May 2022) de curation des gènes de ClinGen : [https://clinicalgenome.org/site/assets/files/5391/version\\_9\\_gene\\_curation\\_sop\\_final2.pdf](https://clinicalgenome.org/site/assets/files/5391/version_9_gene_curation_sop_final2.pdf) (consultée le 24 janvier 2022), GCWG, 2022. et Strande *et al.* 2017.

**Notes :**

- <sup>1</sup> Les définitions harmonisées des niveaux de preuve de l'association gène-maladie de GenCC sont en caractères gras italiques [DiStefano *et al.*, 2022]. Les descriptions de la preuve sont intégralement traduites (traduction libre) de celles proposées par ClinGen [GCWG, 2022].
- <sup>2</sup> Exemples de types appropriés de données expérimentales à l'appui fondées sur celles décrites dans MacArthur *et al.* [2014].
- <sup>3</sup> À partir d'août 2019, le terme « Aucune preuve rapportée » a été remplacé par « Aucun lien avec la maladie rapporté », conformément aux résultats de l'enquête de la Gene Curation Coalition (GenCC) [DiStefano *et al.*, 2022].

## En bref

### Harmonisation des terminologies et des niveaux de preuve d'association gène-maladie

- Jusqu'à tout récemment, il existait une grande variation dans les termes et les activités de curation des gènes entre les différentes initiatives.
- La Gene Curation Coalition – GenCC a proposé une harmonisation des termes et des niveaux de preuve de l'association gène-maladie afin de permettre une plus grande homogénéité des activités de curation des gènes en génétique constitutionnelle.

### Évaluation des preuves des associations gène-maladie et curation des gènes en génétique constitutionnelle

- Le processus de curation des gènes de ClinGen est une approche semi-quantitative objective et standardisée qui permet l'évaluation cohérente des preuves génétiques et expérimentales des associations gène-maladie et la classification de la validité clinique de cette association.
- Cette classification se divise en huit catégories, soit « Définitive », « Forte », « Modérée », « Limitée », « Contestée », « Réfutée », « Aucune relation connue avec la maladie » et « Modèle animal seulement ».

## 2.3 Choix des gènes à inclure dans un panel par SNG à visée diagnostique

Selon les principales sociétés savantes consultées, les gènes à inclure dans un panel à visée diagnostique sont évidemment ceux dont l'association avec le phénotype du probant a été prouvée (association gène-maladie). Les gènes associés aux diagnostics différentiels ainsi que certains gènes émergents peuvent parfois être inclus dans certains contextes et à certaines conditions. L'information relative à chacun des groupes de gènes est résumée dans les sous-sections suivantes.

### 2.3.1 Gènes associés au phénotype du probant

Les sociétés savantes consultées s'entendent sur le fait que les gènes qui doivent être inclus dans un panel à visée diagnostique sont ceux associés à la maladie ou à la condition génétique à l'étude (*phenotype-directed diagnostic gene panel*). Il existe toutefois une certaine discordance entre les sociétés savantes concernant le niveau de preuve minimal d'une association gène-maladie pour inclure un gène dans un panel à visée diagnostique.

Selon les normes techniques de l'ACMG destinées aux laboratoires qui offrent un service de SNG, afin de maximiser la sensibilité clinique d'un panel, tous les gènes associés à la maladie mendélienne concernée (GAMM ou GAD, de l'anglais *Gene associated with Mendelian disorder*) et qui répondent aux critères de preuves « Définitives », « Fortes » ou « Modérées » d'une association gène-maladie selon ClinGen devraient être inclus dans un panel diagnostique [Bean *et al.*, 2020]. Les preuves génétiques et expérimentales doivent donc minimalement correspondre au niveau de preuve « Modérée » d'une association gène-maladie pour être incluses dans un panel diagnostique (les critères à atteindre sont présentés au [tableau 8](#)).

D'autres organisations largement reconnues, comme PanelApp England [Martin *et al.*, 2019; McDonagh, 2019] et G2P [Gene2Phenotype, 2021; Thormann *et al.*, 2019], estiment que seuls les gènes qui répondent aux critères de preuve « Définitives » ou « Fortes » (ou l'équivalent – voir [tableau 3](#)) d'une association gène-maladie devraient être inclus dans un panel à visée diagnostique (voir [tableau 8](#) pour les critères à atteindre pour ces niveaux de preuve). En effet, selon PanelApp England, les gènes de niveau de preuve « Modérées » (gènes généralement classés *Amber* dans PanelApp) ne doivent pas être utilisés pour l'interprétation du génome [Martin *et al.*, 2019; McDonagh, 2019]<sup>7</sup>. Pour plus d'information sur le processus de sélection des gènes pour l'élaboration de panels à visée diagnostique de PanelApp England, voir l'Annexe E du document *Annexes complémentaires*.

Il est toutefois important de noter que l'ACMG souligne qu'il est peu probable que les variants trouvés dans des gènes de niveau de preuve « Modérée » soient classés au-dessus de « variants probablement pathogènes », et ce, même s'ils sont prédits comme étant une perte de fonction. L'ACMG recommande d'ailleurs de spécifier dans le rapport que le cumul des preuves associées à la relation gène-maladie pour ces gènes est toujours en cours (voir [tableau 9](#), note de bas de tableau « <sup>b</sup> ») [Bean *et al.*, 2020].

### 2.3.2 Gènes associés aux diagnostics différentiels

Pour les maladies qui présentent un chevauchement clinique important, une stratégie pour maximiser la sensibilité clinique devrait être envisagée afin de concevoir un panel qui inclut les gènes reconnus comme étant responsables des maladies qui pourraient être impliquées dans les diagnostics différentiels d'un phénotype particulier [Bean *et al.*, 2020; Xue *et al.*, 2015]. Il est donc généralement recommandé d'inclure les gènes associés aux maladies qui ont des phénotypes qui chevauchent ceux des maladies primaires d'un panel de gènes diagnostique [Austin-Tse *et al.*, 2022; Bean *et al.*, 2020].

Il est toutefois à noter que les maladies qui présentent une hétérogénéité génétique extrême peuvent devenir difficiles à examiner à l'aide d'un seul panel [Bean *et al.*, 2020]. Pour ces maladies, le séquençage de l'exome ou du génome peut constituer une meilleure approche de première ligne, avec la possibilité d'effectuer des analyses « réflexes » à

---

<sup>7</sup> Les lignes directrices de PanelApp England ont été élaborées en combinant les niveaux de preuve « Définitives » de ClinGen et « Confirmées » du trouble du développement de DDG2P : <https://panelapp.genomicsengland.co.uk/#!/Guidelines> (consulté le 3 février 2023).

l'aide de panels multimaladies plus importants ou l'analyse de l'exome ou du génome complet si les tests de première intention ne permettent pas de poser un diagnostic [Bean *et al.*, 2020]. Cela est plus amplement discuté à la [section 2.3.5 \(Particularités du SNG pangénomique et des stratégies de filtrage des variants axés sur le génotype et le phénotype\)](#). L'opposé est également possible et le test spécifique à un allèle peut être l'approche la plus efficace dans certains scénarios [Bean *et al.*, 2020]. Cela fait d'ailleurs l'objet d'un autre état des connaissances de l'INESSS dans lequel les critères et principes permettant de guider le choix de l'approche analytique en fonction du contexte clinique sont plus amplement détaillés (rapport en cours de production).

### **2.3.3 Gènes de pénétrance incomplète**

Selon l'ACMG, bien qu'il soit techniquement possible d'inclure des gènes avec des variants pathogènes à faible pénétrance dans des panels de gènes, la pénétrance et les facteurs qui touchent la pénétrance ne sont généralement pas connus, ce qui limite l'utilité clinique. L'histoire familiale seule n'est généralement pas suffisante pour prédire la pénétrance. Il est prudent de considérer que, même si l'inclusion de gènes avec des variants à faible pénétrance peut augmenter la sensibilité diagnostique d'un panel, si les caractéristiques cliniques ne sont pas dues à l'allèle à faible pénétrance, un diagnostic incorrect peut être posé. Cependant, si un gène qui contribue de manière significative à la maladie globale est exclu en raison d'une pénétrance incomplète, un diagnostic peut être manqué. La contribution de ces gènes à la maladie doit être mise en équilibre avec le risque que ce test crée une anxiété inutile chez les patients et les membres de leur famille. La preuve de la pénétrance incomplète des variants doit donc être clairement expliquée dans le processus de consentement et dans le rapport clinique [Bean *et al.*, 2020].

### **2.3.4 Gènes de signification incertaine – GSI**

Il existe également une certaine discordance entre les recommandations des sociétés savantes consultées concernant l'inclusion des gènes de signification incertaine (GSI) dans les panels à visée diagnostique et leur divulgation dans les rapports cliniques.

Selon les dernières recommandations de l'EuroGentest sur l'utilisation du séquençage du génome entier (WGS) pour le diagnostic des maladies rares [Souche *et al.*, 2022], seuls les gènes pour lesquels une association claire avec la maladie a été confirmée doivent être signalés. En effet, les gènes candidats – c.-à-d. les gènes qui n'ont pas encore été associés à une maladie, mais qui sont identifiés comme candidats potentiels, par exemple sur la base d'une fonction connue dans une voie cellulaire spécifique – ne devraient pas être inclus dans les panels de gènes diagnostiques, car ils peuvent conduire à des situations non concluantes et confuses, le cas échéant, pour le clinicien et le patient. Dans le contexte des analyses pangénomiques, EuroGenetest recommande donc que les variants dans les GSI soient plutôt listés dans un rapport de recherche indépendant [Souche *et al.*, 2022]. Les variants dans les GSI devraient d'ailleurs être inscrits dans les bases de données afin de faire évoluer les preuves d'association gène-maladie [Austin-Tse *et al.*, 2022; Souche *et al.*, 2022; Strande *et al.*, 2017].

Toutefois, selon les normes techniques de l'ACMG [Bean *et al.*, 2020] et les meilleures pratiques de la Medical Genome Initiative (MGI) sur l'utilisation clinique du WGS [Austin-Tse *et al.*, 2022], il est possible d'inclure certains GSI avec un niveau de preuve « Limitées » – voir la définition de ce niveau de preuve au [tableau 8](#)), notamment pour améliorer la sensibilité clinique du test. Toutefois, ces GSI doivent absolument être émergents et certains critères supplémentaires doivent être respectés ([tableau 9](#)). Entre autres, la description du test, le processus de consentement, les clauses de non-responsabilité et l'information communiquée doivent indiquer clairement qu'un ou plusieurs gènes émergents présentant une association non prouvée avec la maladie sont inclus dans l'analyse.

Il est d'ailleurs important de noter que les variants signalés dans les GSI ne doivent pas être classés au-dessus de « variant de signification incertaine » (VSI), et ce, même si un variant est prédit comme étant une perte de fonction [Souche *et al.*, 2022; Bean *et al.*, 2020]. Par conséquent, les variants signalés dans les GSI ne peuvent pas être associés à des troubles génétiques ou à un schéma d'hérédité spécifiques. Le rapport doit donc préciser que l'association avec la maladie et l'hérédité de ce gène n'a pas été établie et les résultats doivent être séparés des résultats des gènes cliniquement significatifs [Bean *et al.*, 2020]. Un rapport modifié doit être produit après publication des preuves de l'association gène-maladie pour inclure les références [Ellard *et al.*, 2020].

L'ACMG recommande tout de même, afin de favoriser la spécificité clinique du test, de limiter – voire d'exclure – les GSI, diminuant ainsi la détection des variants de signification incertaine [Bean *et al.*, 2020].

La [figure 1](#), issue des normes techniques de l'ACMG, présente une vue d'ensemble du flux de travail pour le choix des gènes, la conception, l'évaluation et la mise en œuvre d'un panel de gènes diagnostique [Bean *et al.*, 2020].

**Tableau 9 Critères d'inclusion des gènes avec différents niveaux de preuve de la relation gène-maladie**

Niveau de preuve selon ClinGen [Strande <i>et al.</i> , 2017] <sup>a</sup>		Définitive	Forte	Modérée	Limitée		Sans preuve
CATÉGORIE DE GÈNE		GÈNES ASSOCIÉS À LA MALADIE			GÈNES DE SIGNIFICATION INCERTAINE		
Objectif du test*	Approche diagnostique prédominante (méthode analytique)*				Gènes avec preuves émergentes	Gènes sans preuve émergente	Gènes sans preuve
Confirmation du diagnostic clinique	Panel multigénique axé sur la maladie, autres tests auxiliaires non basés sur le séquençage	Inclus	Inclus	Inclus <sup>b</sup>	Généralement exclus <sup>c, d</sup>	Exclus	Exclus
Établissement d'un diagnostic génétique pour les cas cliniquement complexes	Exome / génome <sup>e</sup>	Inclus	Inclus	Inclus <sup>b</sup>	Exigences supplémentaires <sup>d</sup>		

**Source :** Traduit et adapté de Bean *et al.*, 2020 (droits d'auteur obtenus de Elsevier Limited, Royaume-Uni, en date du 23 mars 2023).

<sup>a</sup> Les gènes pour lesquels des preuves contradictoires sont rapportées (« Contestées » ou « Réfutées ») ne sont pas appropriés pour les panels de gènes à visée diagnostique.

<sup>b</sup> Indiquez dans le rapport que les preuves de l'association avec la maladie sont encore en cours d'élaboration. Il est peu probable que les variants soient classés au-dessus de la catégorie « probablement pathogène ».

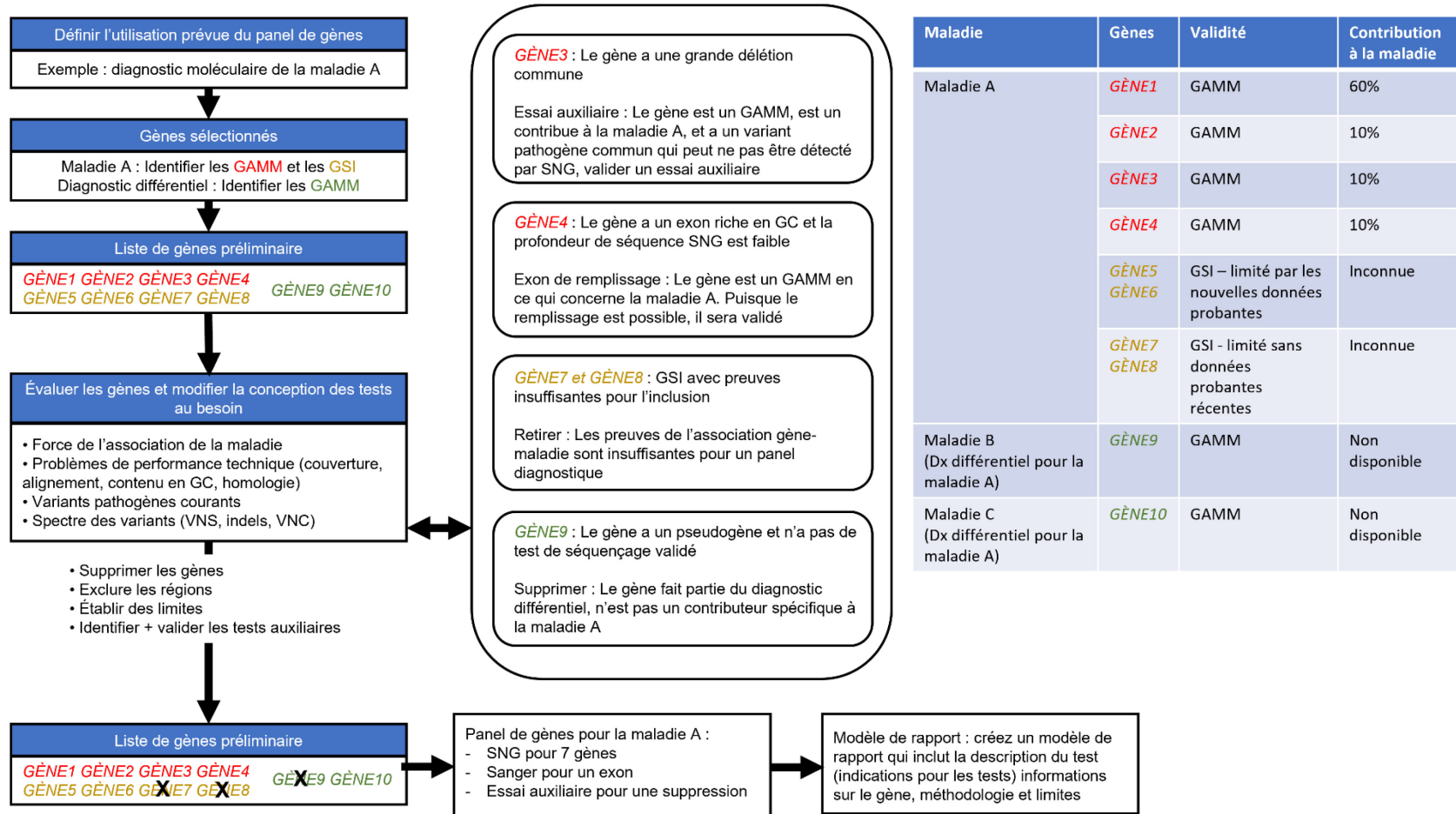
<sup>c</sup> Bien que l'inclusion générale des gènes de signification incertaine (GSI) dans les panels de diagnostic soit déconseillée, il existe des scénarios dans lesquels leur inclusion peut être significative, notamment pour améliorer la sensibilité clinique du test.

<sup>d</sup> Rapporter en précisant que l'association avec la maladie et l'hérédité n'ont pas été établies. Les résultats de ces gènes doivent être séparés des résultats cliniquement pertinents.

<sup>e</sup> Processus de consentement spécifique aux tests pangénomiques (exome/génome) requis.

\* À noter que les critères et principes guidant le choix de l'approche analytique (SNG ciblé d'un nombre limité de gènes ou SNG pangénomique) font l'objet d'un autre rapport de l'INESSS.

**Figure 1 Flux de travail proposé par l'ACMG pour le choix des gènes, la conception, l'évaluation et la mise en œuvre d'un panel de gènes à visée diagnostique**



**Source :** Traduit et adapté de Bean *et al.*, 2020 (droits d'auteur obtenus d'Elsevier Limited, Royaume-Uni, en date du 23 mars 2023).

**Sigles et acronymes :** Dx : Diagnostic; NGS : GAMM : gène associé à la maladie mendélienne; GSI : gène de signification incertaine; SNG : séquençage de nouvelle génération; VNC : variant du nombre de copies; VNS : variant nucléotidique simple.



### 2.3.5 Particularités du SNG pangénomique et des stratégies de filtrage des variants axées sur le génotype et le phénotype

Le SNG pangénomique met de plus en plus en avant-plan l'utilisation d'outils de filtrage et de priorisation des variants qui tiennent compte de l'ensemble des variants et des gènes associés à des maladies mendéliennes (*genotype & phenotype-driven analysis*) [Austin-Tse *et al.*, 2022; Souche *et al.*, 2022].

Les stratégies de filtrage et de priorisation des variants sont décrites, entre autres, dans les recommandations de meilleures pratiques du MGI pour l'interprétation et la divulgation des résultats du WGS en diagnostic clinique [Austin-Tse *et al.*, 2022] et elles sont également abordées dans celles d'EuroGentest [Souche *et al.*, 2022]. Ces stratégies doivent permettre d'obtenir un équilibre entre maximiser la sensibilité et réduire le nombre de variants qui nécessiteront une analyse approfondie [Austin-Tse *et al.*, 2022]. Pour ce faire, la MGI recommande une approche analytique qui intègre à la fois des analyses axées sur le génotype et sur le phénotype.

Une représentation schématique des étapes de filtrage et de priorisation des variants en fonction des analyses basées sur le génotype et le phénotype est présentée à la [figure 2](#) [Austin-Tse *et al.*, 2022]. Un bref survol de ces étapes est présenté dans les paragraphes qui suivent.

#### 2.3.5.1 Analyse basée sur le génotype

L'analyse basée sur le génotype examine tous les variants suspects sans tenir compte de l'association à une maladie. Elle est l'élément central d'une approche d'analyse dite non biaisée. Cette stratégie facilite la détection : 1) de diagnostics génétiques imprévus pouvant expliquer complètement ou partiellement le phénotype du patient; 2) des patients avec des présentations inhabituelles de troubles établis (expansion phénotypique); 3) des diagnostics génétiques multiples; 4) des variants pertinents pour un phénotype secondaire ou une histoire familiale de maladies; 5) de variants dans des gènes nouvellement associés à une maladie; et 6) des découvertes fortuites ou secondaires cliniquement significatives [Austin-Tse *et al.*, 2022].

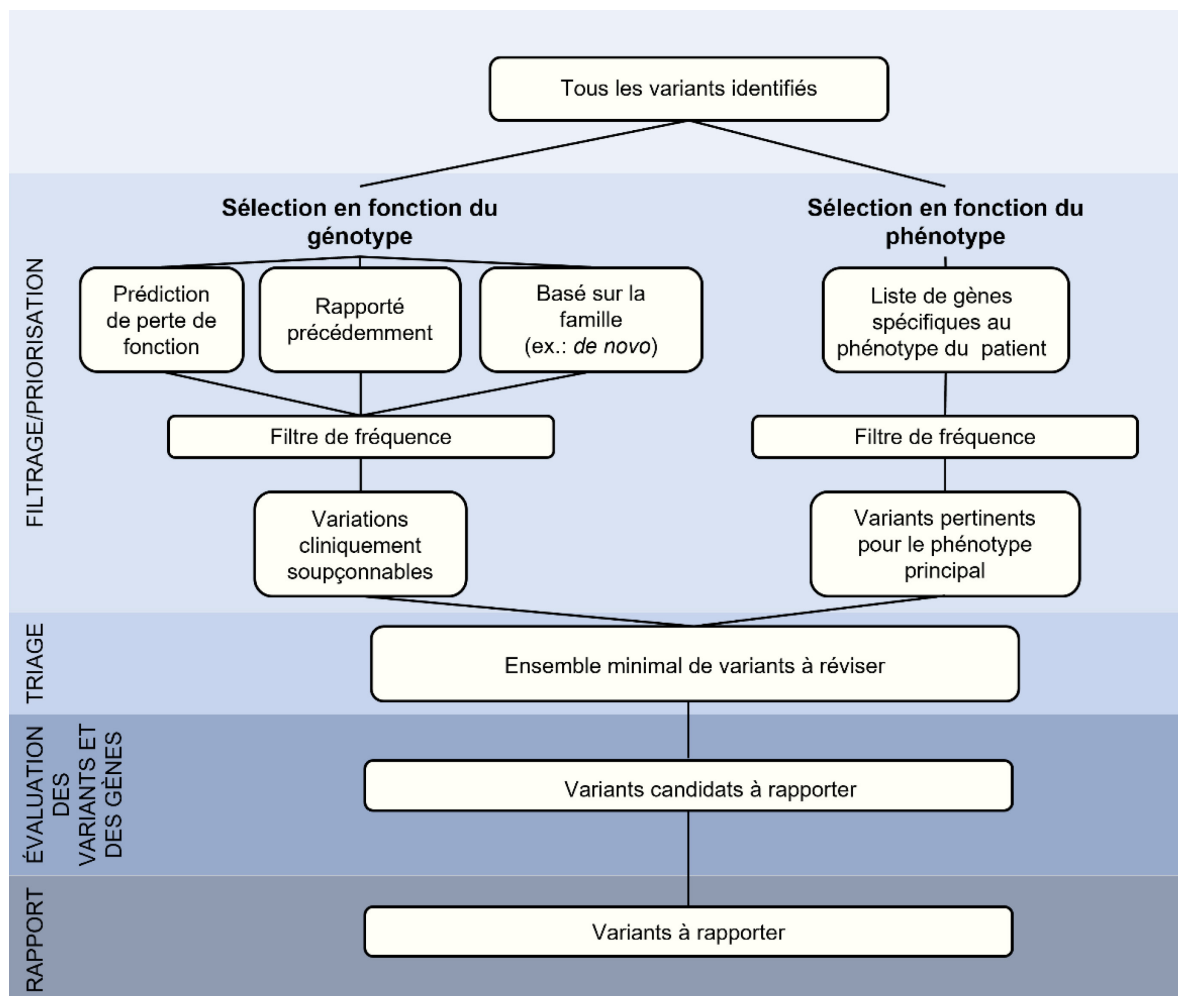
Les analyses fondées sur le génotype devraient viser à capter tous les variants qui pourraient avoir suffisamment de preuves pour être classés comme pathogènes ou probablement pathogènes, y compris : les variants précédemment signalés comme causant la maladie, ceux qui prédisent une perte de fonction et, si plusieurs membres de la famille sont soumis au séquençage, les variants suspectés en raison de leur mode de transmission – p. ex. les variants *de novo* ou les variants rares bialléliques dans un gène associé à une condition récessive [Austin-Tse *et al.*, 2022].

#### 2.3.5.2 Analyse basée sur le phénotype

L'analyse basée sur le génotype doit être complétée par des analyses basées sur le phénotype, en particulier s'il existe des gènes spécifiques au phénotype du patient. Les analyses basées sur le phénotype permettent d'examiner de manière exhaustive les variants potentiellement pertinents qui pourraient ne pas répondre aux critères définis

dans l'analyse axée sur le génotype, comme de nouveaux variants faux-sens dans des gènes dominants. Les variants identifiés exclusivement par des analyses fondées sur le phénotype sont plus susceptibles d'être classés comme bénins ou incertains étant donné qu'ils n'ont pas préalablement été rapportés comme pathogènes, sans occurrence *de novo* et sans prédiction d'une perte de fonction, qui seraient tous mis en évidence par des analyses fondées sur le génotype. Néanmoins, ils peuvent toujours répondre aux critères de divulgation s'ils sont situés dans un gène fortement associé au phénotype du patient. Il est important de noter que certains phénotypes non spécifiques ou très hétérogènes génétiquement, comme le retard de développement et l'autisme, sont moins susceptibles de bénéficier de stratégies d'analyse axées sur le phénotype [Austin-Tse et al., 2022].

**Figure 2** Processus de filtrage et de priorisation des variants basé sur le génotype et le phénotype dans le contexte du SNG pangénomique en diagnostic clinique



**Source :** Figure tirée et traduite de Austin-Tse et al., 2022 (traduction libre), sous licence gratuite « Creative Commons Attribution 4.0 International License » de SpringerNature.

## En bref

### Gènes à inclure dans un panel à visée diagnostique

Selon l'ACMG, il est recommandé d'inclure :

- tous les gènes associés à la maladie mendélienne (GAMM) concernée dont la validité de l'association avec la maladie est « Définitive », « Forte » ou « Modérée ».

Selon PanelApp et G2P, il est recommandé d'inclure uniquement les gènes dont le niveau de preuve a atteint « Définitive » ou « Forte ».

Selon certaines sociétés savantes, il est aussi possible d'inclure, avec prudence :

- les GAMM associés aux diagnostics différentiels;
- les GAMM à pénétrance incomplète, mais ils doivent être clairement expliqués et rapportés dans une section séparée du rapport;
- certains gènes de signification incertaine (GSI) de validité « Limitée », mais pour lesquels de nouvelles preuves ont émergé. Un consentement de divulgation expliquant la possibilité de résultats non concluants doit avoir été établi préalablement avec le patient, et les résultats doivent être rapportés séparément des GAMM dans le rapport clinique.

### Particularité du séquençage pangénomique

Dans les contextes cliniques pour lesquels le séquençage pangénomique est recommandé, des stratégies de filtrage et de priorisation des variants basées sur le génotype et le phénotype doivent être appliquées. Ces stratégies doivent permettre l'atteinte d'un équilibre entre maximiser la sensibilité et réduire le nombre de variants qui nécessiteront une analyse approfondie.

## 2.4 Outils et ressources disponibles pour l'élaboration de panels de gènes à visée diagnostique

Il existe de multiples sources d'information sur les associations gène-maladie et d'outils permettant de structurer et de faciliter l'élaboration de panels de gènes à visée diagnostique.

Les preuves de la validité clinique des gènes connus pour être impliqués dans la maladie possible d'un patient, telles que documentées par des ressources comme GenCC, Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders (OMIM), ClinGen et DECIPHER, devraient être prises en considération pour la création et la conservation des listes de

gènes [Souche *et al.*, 2022; Strande *et al.*, 2017]. Pour l'analyse *in silico* de panels de gènes dans le contexte du SNG pangénomique, EuroGentest recommande également d'utiliser des outils tels que PanelApp de Genomics England et les listes de gènes fournies par les réseaux européens de référence [Souche *et al.*, 2022].

Le [tableau 10](#) présente une liste non exhaustive de ressources fréquemment employées pour l'élaboration et la mise à jour des listes de gènes dans certains laboratoires cliniques qui offrent des services de génomique [Austin-Tse *et al.*, 2022]. Une liste plus exhaustive est présentée à l'Annexe F du document *Annexes complémentaires*.

**Tableau 10 Exemples de ressources disponibles gratuitement sur le Web pour l'élaboration des listes de gènes des panels diagnostiques**

RESSOURCE	SITE WEB
ClinGen	<a href="https://clinicalgenome.org/">https://clinicalgenome.org/</a>
ClinVar	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/</a>
DisGeNet	<a href="https://www.disgenet.org/">https://www.disgenet.org/</a>
FindZebra	<a href="https://www.findzebra.com/">https://www.findzebra.com/</a>
GenCC	<a href="https://thegenc.org/">https://thegenc.org/</a>
GeneReviews	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/</a>
Genetic Testing Registry	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/</a>
HGMD	<a href="https://portal.biobase-international.com/hgmd">https://portal.biobase-international.com/hgmd</a>
HPO	<a href="https://hpo.jax.org/app/">https://hpo.jax.org/app/</a>
OMIM	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim</a>
PanelApp	<a href="https://panelapp.genomicsengland.co.uk/">https://panelapp.genomicsengland.co.uk/</a>
Phenolyzer	<a href="http://phenolyzer.wglab.org/">http://phenolyzer.wglab.org/</a>
Phenomizer	<a href="http://compbio.charite.de/phenomizer/">http://compbio.charite.de/phenomizer/</a>
PubMed	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/</a>

Source : Tiré de Austin-Tse *et al.*, 2022.

## 2.5 Mise à jour et maintenance d'un panel

Le contenu des panels diagnostiques, qu'ils soient ciblés ou virtuels, devrait faire l'objet d'une veille et être révisé lorsque de nouveaux gènes répondant aux critères d'inclusion sont découverts dans le contexte d'une maladie précise. Cela peut inclure, mais sans s'y limiter, la consultation d'experts de ces maladies, des recherches régulières dans la littérature ou la consultation des ressources spécifiques aux gènes [Bean *et al.*, 2020].

Idéalement, le pipeline de bio-informatique du laboratoire pourrait être automatisé et configuré de manière à signaler et présenter les nouvelles entrées dans les bases de données (p. ex. OMIM, PubMed, base de données sur les mutations du génome humain – HGMD). Alternativement, une révision manuelle tous les six mois est recommandée par l'ACMG [Bean *et al.*, 2020]. Aucun argument n'est mentionné par l'ACMG pour appuyer cette recommandation.

Pour sa part, ClinGen propose des intervalles temporels de réévaluation (*re-curation procedure*) en fonction des différents niveaux de preuve de validité clinique des associations gène-maladie ([tableau 11](#)) [GCWG, 2022]. Il s'agit toutefois d'une politique de réévaluation des preuves par les curateurs de ClinGen (*Gene Curation Expert Panels* – GCEP) et non d'une recommandation de bonne pratique destinée aux laboratoires cliniques qui offrent des services de séquençage.

**Tableau 11 Normes relatives aux procédures de réévaluation des preuves de validité clinique de l'association gène-maladie selon ClinGen**

CLASSIFICATION	INTERVALLE DE RÉÉVALUATION
Définitive	Aucune exigence définie
Forte	3 ans à partir de la date de publication de la découverte originale
Modérée	2 ans après la date de la dernière approbation
Limitée	3 ans après la date de la dernière approbation
Aucune relation connue avec la maladie	Aucune exigence établie
Contestée	3 ans après la date de la dernière approbation
Réfutée	Aucune exigence établie

**Source** : Traduit de la version 9 de la procédure opérationnelle standardisée (SOP – May 2022) de curation des gènes de ClinGen : [https://clinicalgenome.org/site/assets/files/5391/version\\_9\\_gene\\_curation\\_sop\\_final2.pdf](https://clinicalgenome.org/site/assets/files/5391/version_9_gene_curation_sop_final2.pdf) (consulté le 24 janvier 2022), GCWG, 2022.

## 2.6 Réanalyse des données et production d'un rapport modifié

L'amorce de la réanalyse peut être soit réactive (c.-à-d. à la demande du clinicien prescripteur ou du patient) soit proactive (déclenchée indépendamment par le laboratoire) [Austin-Tse *et al.*, 2022].

Selon l'ESHG, le CCMG et l'EuroGentest, il n'y a aucune obligation pour les laboratoires de réanalyser systématiquement les données de séquençage et de rapporter de nouveaux résultats [Souche *et al.*, 2022; Vears *et al.*, 2018; Boycott *et al.*, 2015], sauf demande explicite ou pour une activité d'assurance qualité [Souche *et al.*, 2022]. Cependant, si le laboratoire apprend que le statut d'un variant spécifique a été reclassé de « pathogène » ou « probablement pathogène » à « bénin » ou « probablement bénin », ou *vice versa*, il est de bonne pratique clinique pour les laboratoires d'identifier les patients avec ce variant dans leur base de données et de produire un rapport modifié destiné au clinicien demandeur [Vears *et al.*, 2018].

L'ESHG recommande que toute autre demande de réanalyse soit présentée par le patient (ou ses parents), soit par l'intermédiaire du clinicien demandeur ou un autre clinicien qui a pris en charge le patient [Vears *et al.*, 2018], tandis que le CCMG propose que les demandes de réanalyse soient présentées par un médecin demandeur sur la base d'une politique établie [Boycott *et al.*, 2015]. Toutefois, étant donné que le désavantage social peut accroître les inégalités en faussant la prestation des soins de santé à cet égard [Vears *et al.*, 2018; Hart, 1971], les services cliniques peuvent

souhaiter envoyer des rappels aux patients par l'intermédiaire de leurs bases de données pour les inciter à reprendre contact [Vears *et al.*, 2018].

Une analyse plus poussée des données de séquençage par la recherche peut être une option. Il convient de faire une distinction claire entre l'analyse clinique et l'analyse de recherche, et d'obtenir un consentement éclairé explicite pour cette dernière [Boycott *et al.*, 2015].

## **En bref**

### **Outils et ressources disponibles pour l'élaboration de panels**

- Il existe de multiples sources d'information et d'outils permettant de structurer et de faciliter l'élaboration de panels de gènes.
- Les preuves de la validité clinique des gènes, comme documentées par différentes ressources (p. ex. GenCC, OMIM, ClinGen, DECIPHER, PanelApp), devraient être prises en considération pour l'élaboration et la conservation des listes de gènes.

### **Mise à jour et maintenance d'un panel**

- Le contenu des panels diagnostiques devrait faire l'objet d'une veille et de mises à jour.
- Le processus de révision peut inclure la consultation d'experts des maladies visées, des recherches dans la littérature et la consultation de ressources spécifiques.
- Le pipeline bio-informatique du laboratoire peut être configuré de manière à signaler et présenter les nouvelles entrées dans les bases de données.
- ClinGen propose des intervalles temporels de réévaluation (*recuration procedure*) en fonction des différents niveaux de preuve de validité clinique des associations gène-maladie alors que l'ACMG recommande une révision manuelle tous les six mois.

### **Réanalyse des données et production de rapports modifiés**

- Il n'y a aucune obligation pour les laboratoires de réanalyser systématiquement les données de séquençage.
- Il est recommandé que les demandes de réanalyse soient présentées par le patient (ou ses parents) par l'intermédiaire du clinicien traitant.
- Toutefois, si le laboratoire apprend que le statut d'un variant spécifique a été reclassé, il est de bonne pratique clinique d'identifier les patients concernés et de produire un rapport modifié destiné au clinicien demandeur.

## CONCLUSION

La réalisation du présent état des connaissances a permis de rassembler la littérature disponible et pertinente sur les principes et critères de sélection des gènes à analyser pour l'examen d'une maladie en génétique constitutionnelle. La littérature analysée a permis de répondre à l'objectif principal visé par ces travaux, soit d'informer le MSSS sur les meilleures stratégies de sélection des gènes impliqués dans les maladies génétiques afin de créer ou d'effectuer la mise à jour de panels de gènes diagnostiques. L'implantation à l'échelle de la province d'un système de classification fondé exclusivement sur les niveaux de preuve minimaux d'association gène-maladie permettrait d'harmoniser les pratiques, l'information rapportée et les soins et services prodigués aux patients.

## RÉFÉRENCES

- Austin-Tse CA, Jobanputra V, Perry DL, Bick D, Taft RJ, Venner E, et al. Best practices for the interpretation and reporting of clinical whole genome sequencing. *NPJ Genom Med* 2022;7(1):27.
- Bean LJH, Funke B, Carlston CM, Gannon JL, Kantarci S, Krock BL, et al. Diagnostic gene sequencing panels: from design to report-a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2020;22(3):453-61.
- Boycott K, Hartley T, Adam S, Bernier F, Chong K, Fernandez BA, et al. The clinical application of genome-wide sequencing for monogenic diseases in Canada: Position Statement of the Canadian College of Medical Geneticists. *J Med Genet* 2015;52(7):431-7.
- DiStefano MT, Goehringer S, Babb L, Alkuraya FS, Amberger J, Amin M, et al. The Gene Curation Coalition: A global effort to harmonize gene-disease evidence resources. *Genet Med* 2022;24(8):1732-42.
- Ellard S, Baple EL, Callaway A, Berry I, Forrester N, Clare, et al. ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification in Rare Disease 2020. 2020.
- Fervers B, Latreille J, Burgers J, Paquet L, Haugh MC, Poirier M, et al. PIPOH: A new tool for use in clinical practice guidelines adaptation. (Abstract) éd. Vienne : ESMO; 2004.
- GCWG. Variant Curation Standard Operating Procedure, Version 3, ClinGen General Sequence Variant Curation Process, Standard Operating Procedure. v3.2 october 2022 éd. Bethesda, MD : ClinGen; 2022. Disponible à : <https://clinicalgenome.org/docs/variant-curation-standard-operating-procedure-version-3/>.
- Gene2Phenotype. Update to our terms. Hinxton, Cambridgeshire, UK : EMBL-EBI; 2021. Disponible à : [https://www.ebi.ac.uk/gene2phenotype/updates\\_to\\_our\\_terms](https://www.ebi.ac.uk/gene2phenotype/updates_to_our_terms) (consulté le 6 mars 2023).
- Hart JT. The inverse care law. *Lancet* 1971;1(7696):405-12.
- Lobo I. Copy Number Variation and Genetic Disease. *Nature Education* 2008;1(1):65.
- MacArthur DG, Manolio TA, Dimmock DP, Rehm HL, Shendure J, Abecasis GR, et al. Guidelines for investigating causality of sequence variants in human disease. *Nature* 2014;508(7497):469-76.
- MacArthur DG et Tyler-Smith C. Loss-of-function variants in the genomes of healthy humans. *Hum Mol Genet* 2010;19(R2):R125-30.
- Martin AR, Williams E, Foulger RE, Leigh S, Daugherty LC, Niblock O, et al. PanelApp crowdsources expert knowledge to establish consensus diagnostic gene panels. *Nat Genet* 2019;51(11):1560-5.



- McDonagh EM. PanelApp User Guide. UK : Genomics England; 2019. Disponible à : [https://panelapp.genomicsengland.co.uk/media/files/PanelApp\\_User\\_Guide.pdf](https://panelapp.genomicsengland.co.uk/media/files/PanelApp_User_Guide.pdf).
- Morris-Rosendahl DJ. A glossary of relevant genetic terms. *Dialogues Clin Neurosci* 2010;12(1):116-20.
- NIH-NHGRI. Talking Glossary of Genomic and Genetic Terms. Bethesda, MD, USA : NIH NHGRI; 2023. Disponible à : <https://www.genome.gov/genetics-glossary>.
- Oh CK et Molfino NA. Chapter 60 - Hereditary Pulmonary Emphysema. Dans : Rimoin D, Pyeritz R, Korf B, réd. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics (Sixth Edition)*. Oxford : Academic Press; 2013 : 1-33. Disponible à : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123838346000641>.
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17(5):405-24.
- 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.
- Stark Z, Foulger RE, Williams E, Thompson BA, Patel C, Lunke S, et al. Scaling national and international improvement in virtual gene panel curation via a collaborative approach to discordance resolution. *Am J Hum Genet* 2021;108(9):1551-7.
- Strande NT, Riggs ER, Buchanan AH, Ceyhan-Birsoy O, DiStefano M, Dwight SS, et al. Evaluating the Clinical Validity of Gene-Disease Associations: An Evidence-Based Framework Developed by the Clinical Genome Resource. *Am J Hum Genet* 2017;100(6):895-906.
- Thormann A, Halachev M, McLaren W, Moore DJ, Svinti V, Campbell A, et al. Flexible and scalable diagnostic filtering of genomic variants using G2P with Ensembl VEP. *Nat Commun* 2019;10(1):2373.
- Vears DF, Sénécal K, Clarke AJ, Jackson L, Laberge AM, Lovrecic L, et al. Points to consider for laboratories reporting results from diagnostic genomic sequencing. *Eur J Hum Genet* 2018;26(1):36-43.
- Xue Y, Ankala A, Wilcox WR, Hegde MR. Solving the molecular diagnostic testing conundrum for Mendelian disorders in the era of next-generation sequencing: single-gene, gene panel, or exome/genome sequencing. *Genet Med* 2015;17(6):444-51.

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

**Québec** 

### Siège social

2535, boulevard Laurier, 5<sup>e</sup> étage  
Québec (Québec) G1V 4M3  
418 643-1339

### Bureau de Montréal

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

[inesss.qc.ca](http://inesss.qc.ca)

