

Principes et critères encadrant le
recours au séquençage pangénomique
en trio « parents-enfant » en génétique
constitutionnelle

Rapport en soutien aux travaux du Réseau
québécois de diagnostic moléculaire

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 encadrant le recours au séquençage pangénomique en trio « parents-enfant » en génétique constitutionnelle

Rapport en soutien aux travaux du Réseau
québécois de diagnostic moléculaire

Rédaction

Catherine Gravel
Chantale Provost
Léon Nshimyumukiza

Collaboration

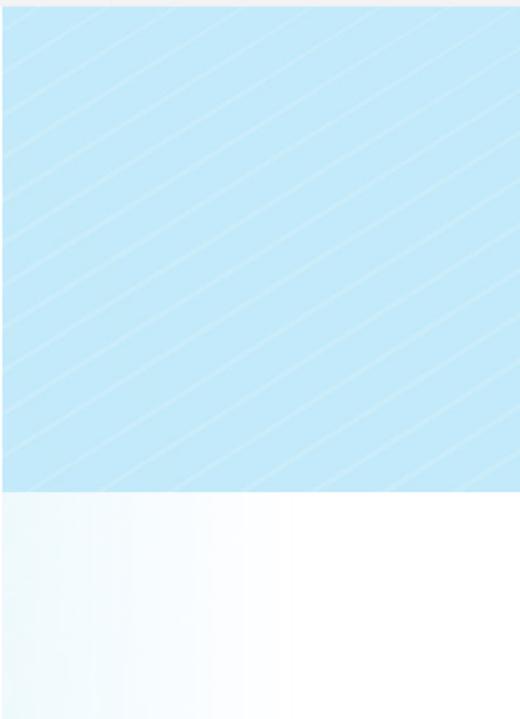
Amélie Rousseau

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

Auteurs et auteur principaux

Catherine Gravel, M. Sc., D.E.S.S.
Chantale Provost, Ph. D.
Léon Nshimyumukiza, M. Sc., Ph. D.

Collaboratrice interne

Amélie Rousseau, M. Sc.

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, techn. docum.

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
Traductions Alain Gélinas, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2023
ISBN 978-2-550-96506-0 (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.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Principes et critères encadrant le recours au séquençage pangénomique en trio « parents-enfant » en génétique constitutionnelle – Rapport en soutien aux travaux du Réseau québécois de diagnostic moléculaire. État des connaissances rédigé par Catherine Gravel, Chantale Provost et Léon Nshimyumukiza. Québec, Qc : INESSS; 2023. 34 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 :

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

D^r 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

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 moléculaire 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.

Il est à noter que les constats et conclusions de ce rapport sont issus de la littérature scientifique de synthèse en fonction de l'information disponible au moment de la réalisation de ces travaux.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SIGLES ET ACRONYMES	VII
GLOSSAIRE	IX
INTRODUCTION.....	1
1 MÉTHODOLOGIE	2
1.1 Questions d'évaluation	2
1.2 Stratégies de repérage de l'information scientifique et de la littérature grise publiées	2
1.3 Sélection des publications, évaluation de la qualité méthodologique et synthèse des données publiées	3
1.4 Validation et assurance qualité	4
2 RÉSULTATS – PRINCIPES ET CRITÈRES ENCADRANT LE RECOURS AU SÉQUENÇAGE PANGÉNOMIQUE EN TRIO PARENTS-ENFANT	5
2.1 Avantages et limites des analyses en trio parents-enfant par rapport aux analyses en solo.....	7
2.1.1 Principaux avantages de l'analyse pangénomique en trio parents-enfant	7
2.1.2 Principales limites des analyses pangénomiques en trio parents-enfant.....	14
2.2 Contextes cliniques pour lesquels l'analyse en trio parents-enfant est recommandée et pour lesquels une autre approche devrait être considérée	15
2.2.1 Contextes cliniques pour lesquels l'analyse en trio parents-enfant est recommandée	16
2.2.2 Contextes cliniques pour lesquels d'autres approches analytiques devraient être considérées.....	19
2.3 Recommandations relatives au consentement, à l'interprétation et à la divulgation des données de séquençage pangénomique en trio parents-enfant.....	21
2.3.1 Consentement et usage des séquences parentales dans l'analyse en trio.....	21
2.3.2 Recherche et divulgation des découvertes secondaires ou fortuites.....	21
2.3.3 Divulgation des résultats parentaux dans le rapport du probant.....	22
3 RÉSULTATS – DIMENSION ÉCONOMIQUE.....	23
3.1 Revue de la documentation scientifique.....	23
3.1.1 Recherche de littérature	23
3.1.2 Résultats des études	24
3.1.3 Limites et faiblesse des études	24
3.2 Impact budgétaire.....	25
3.3 Enjeux économiques	27
DISCUSSION.....	28
CONCLUSION	30
RÉFÉRENCES.....	31

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Critères PIPOH employés pour sélectionner les documents	3
Tableau 2	Publications sélectionnées relatives aux analyses pangénomiques en trio.....	6
Tableau 3	Rendement diagnostique comparatif des analyses pangénomiques en trio parents-enfant et des analyses du probant seul.....	10
Tableau 4	Contextes cliniques pour lesquels l'analyse pangénomique ^a en trio parents-enfant est recommandée et pour lesquels une autre approche devrait être considérée.....	17
Tableau 5	Impact budgétaire de l'introduction du séquençage en trio pour les gènes associés à la déficience intellectuelle et au retard global de développement	26

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 dans le domaine du diagnostic moléculaire et de la médecine personnalisée. À cette fin, le RQDM, appuyé par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), a entrepris un vaste 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) un état des connaissances sur les principes et critères permettant d'encadrer le recours au séquençage pangénomique d'un trio parents-enfant, par rapport à l'analyse du cas index seul (analyse en solo ou *singleton*), dans le contexte du diagnostic moléculaire d'une maladie en génétique constitutionnelle.

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 recours au séquençage d'un trio parents-enfant en génétique constitutionnelle. Les publications ont été sélectionnées selon des critères PIPOH¹ préalablement établis. Ces documents sont, entre autres, des rapports d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, des revues systématiques, 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.

Résultats

Selon la littérature de synthèse et les principales sociétés savantes consultées, l'analyse pangénomique en trio parents-enfant est généralement recommandée dans le contexte d'une maladie génétique rare, non spécifique et sporadique, sans antécédents familiaux pour le phénotype observé ou fréquemment causée par des variants *de novo*, et pour laquelle de nombreux gènes sont potentiellement responsables.

Dans ce contexte, l'analyse en trio est jugée supérieure à l'analyse en solo parce qu'elle réduit le nombre de résultats incertains et de variants qui doivent être examinés, notamment en excluant les variants familiaux probablement bénins. Elle augmente

¹ De l'anglais *Population, Intervention, Professions, Outcomes et Health care settings* (PIPOH).

également la fiabilité de l'appel des variants, permet l'identification des mutations *de novo* et le phasage immédiat des variants d'intérêt. Lorsque les prélèvements parentaux sont obtenus en même temps que celui de l'enfant, l'analyse en trio favorise le retour des résultats dans un délai cliniquement utile, ce qui est particulièrement important pour les conditions médicales urgentes, notamment en contextes prénatal et néonatal. L'analyse en trio parents-enfant permettrait également d'augmenter le rendement diagnostique selon certaines études, notamment dans les populations enrichies d'individus qui ont des atteintes neurologiques ou neurodéveloppementales, des syndromes dysmorphiques non spécifiques ou non isolés (complexes), des atteintes multisystémiques et dans le contexte de conditions néonatales urgentes dont l'origine génétique est suspectée. L'augmentation du rendement diagnostique des analyses en trio serait principalement due à leur capacité à détecter les variants *de novo* et les variants hétérozygotes composés.

L'analyse en trio peut toutefois augmenter la charge associée au consentement, au conseil génétique, au stockage des données de séquençage et peut occasionner des retards associés à l'obtention des échantillons parentaux. Il existe également un risque accru associé aux découvertes secondaires ou fortuites chez les parents et de révéler une non-paternité ou une consanguinité non divulguée. Il est possible que certains variants hérités des parents ne soient pas identifiés si ceux-ci sont affectés d'un phénotype léger qui n'est pas évident ou s'ils sont porteurs asymptomatiques – p. ex. pénétrance et expressivité variable ou incomplète.

L'analyse en trio est actuellement plus coûteuse que les analyses en solo. Cependant, bien que la généralisation et la transférabilité des résultats au contexte québécois soient incertaines, l'analyse des études économiques répertoriées suggère que le séquençage pangénomique en trio parents-enfant serait vraisemblablement plus efficace pour certains des contextes évalués, dont la déficience intellectuelle et le retard inexplicé du développement, les maladies mitochondriales, le diagnostic prénatal en présence d'anomalies congénitales multiples, les troubles neurologiques suspectés d'origine génétique et les maladies rares non diagnostiquées chez l'enfant, et ce, qu'il soit réalisé en première ou en deuxième intention – c.-à-d. à la suite de tests génétiques standards parfois recommandés dans certains contextes.

Compte tenu de la variété des conditions cliniques pour lesquelles le séquençage en trio serait réalisé, l'estimation du nombre annuel d'analyses pour le Québec est difficile et, par conséquent, son impact budgétaire demeure incertain. Toutefois, en se limitant à la déficience intellectuelle et au retard de développement comme contexte d'utilisation, la réalisation du séquençage de l'exome en trio pourrait représenter des dépenses de 1,9 M\$ au cours des trois premières années. La variation de la proportion des séquençages en trio et de la population cible pourrait faire varier l'impact budgétaire entre 1,4 M\$ et 3,3 M\$. Par ailleurs, il faut rappeler qu'il s'agit d'une sous-estimation de l'incidence budgétaire réelle dans la mesure où toutes les conditions pour lesquelles le séquençage en trio serait potentiellement réalisé ne sont pas incluses dans l'analyse.

Conclusion

La réalisation du présent état des connaissances a permis de rassembler la littérature disponible et pertinente concernant les principes et critères permettant de guider le choix de procéder par une approche analytique en trio parents-enfant par rapport à une approche en solo dans le contexte du séquençage pangénomique pour établir le diagnostic moléculaire de maladies génétiques constitutionnelles.

Les constats présentés dans ce rapport devraient permettre de soutenir les groupes de travail qui souhaitent développer des analyses pangénomiques pour établir le diagnostic moléculaire des maladies rares en génétique constitutionnelle et déterminer dans quels contextes des analyses en trio parents-enfant devraient être proposées.

SUMMARY

Principles and criteria guiding the use of parent-child trio genome-wide sequencing in constitutional genetics - A report to support the work of the RQDM

Introduction

The mandate of the Réseau québécois de diagnostic moléculaire (RQDM), of which the Centre québécois de génomique clinique (CQGC) is a part, is to meet the current and future needs of the health and social services network in the field of molecular diagnostics and personalized medicine. To this end, RQDM, with the support of the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), has undertaken a vast provincial project to upgrade technology, develop, and repatriate analyses performed by next-generation sequencing (NGS).

In order to standardize, supervise, and ensure the quality of the NGS services currently being developed in Quebec, representatives of the MSSS, the RQDM and the CQGC jointly asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to review the state of knowledge on the principles and criteria for the use of genome-wide sequencing in a parent-child trio, in comparison with analysis of the index case alone (solo or singleton analysis), in the context of molecular diagnosis of a disease in constitutional genetics.

Methodology

The present state of knowledge is a synthesis of the results of a rapid literature review conducted by the INESSS on the principles and criteria for the use of parent-child trio sequencing in constitutional genetics. Publications were selected according to previously established PIPOH criteria. These documents include, among others, technology and health intervention assessment reports, systematic reviews, guidelines, clinical practice guides, and recommendations or positions of learned societies dealing with the subject. A preliminary version of the report was read by two expert members of the RQDM to validate the direction of the work and to ensure that the needs of the MSSS and the RQDM were met.

Results

Based on a rapid literature review and the main learned societies consulted, parent-child trio genome-wide sequencing analysis is generally recommended in the context of a rare, non-specific, and sporadic genetic disease, with no family history for the observed phenotype or frequently caused by *de novo* variants, and for which numerous genes are potentially responsible.

In this context, trio analysis is considered superior to solo analysis because it reduces the number of uncertain results and variants that need to be examined, notably by excluding probably benign familial variants. It also increases the reliability of variant calling, enables the identification of *de novo* mutations, and the immediate phasing of variants of interest. When parental samples are obtained at the same time as the child's, trio analysis promotes the return of results within a clinically useful timeframe, which is particularly important for urgent medical conditions, especially in prenatal and neonatal settings. Based on some studies, parent-child trio analysis could also increase diagnostic yield, particularly in enriched populations of individuals with neurological or neurodevelopmental disorders, non-specific, or non-isolated (complex) dysmorphic syndromes, multisystem disorders, and in the context of urgent neonatal conditions of suspected genetic origin. The increased diagnostic yield of trio analysis is mainly due to its ability to detect *de novo* and compound heterozygous variants.

Trio analysis may, however, increase the burden associated with consent, genetic counseling, sequencing data storage, and may cause delays associated with obtaining parental samples. There is also an increased risk associated with secondary or incidental parental discoveries, and of revealing non-paternity or undisclosed consanguinity. Some variants inherited from parents may not be identified if they have a mild phenotype that is not obvious, or if they are asymptomatic carriers – e.g., variable or incomplete penetrance and expressivity.

Trio analysis is currently more expensive than solo analysis. However, although the generalizability and transferability of the results to the Quebec context are uncertain, analysis of the economic studies reviewed suggests that trio genome-wide sequencing is likely to be more efficient for some of the contexts evaluated, including intellectual disability and unexplained developmental delay, mitochondrial diseases, prenatal diagnosis in the presence of multiple congenital anomalies, suspected genetic neurological disorders, and undiagnosed rare childhood diseases, whether performed as a first or second-line procedure, i.e., following standard genetic tests that are sometimes recommended in certain contexts.

Given the variety of clinical conditions for which trio sequencing would be performed, estimating the annual number of analyses for Quebec is difficult and, consequently, its budgetary impact remains uncertain. However, using intellectual disability and developmental delay as the context of use, trio exome sequencing could represent an expenditure of \$1.9 million over the first three years. Depending on the proportion of trio sequencing and the target population, the budgetary impact could vary between \$1.4 million and \$3.3 million. It should be remembered, however, that this is an underestimate of the actual budgetary impact, since not all conditions for which trio sequencing could potentially be performed are included in the analysis.

Conclusion

This report has gathered the available and relevant literature concerning the principles and criteria making it possible to guide the choice of proceeding with a parent-child trio analytical approach compared to a solo approach in the context of genome-wide sequencing to establish the molecular diagnosis of constitutional genetic diseases.

The findings presented in this report should help to support working groups wishing to develop genome-wide analyses to establish the molecular diagnosis of rare constitutional genetic diseases, and to determine in which circumstances parent-child trio analyses should be offered.

SIGLES ET ACRONYMES

ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
AHS	Alberta Health Service
BSGM	British Society for Genetic Medicine
CCMG	Canadian College of Medical Geneticists
CGH	Hybridation génomique comparative (de l'anglais <i>comparative genomic hybridization</i>)
CMA	Micropuce chromosomique (de l'anglais <i>chromosomal microarray</i>)
CQGC	Centre québécois de génomique clinique
DI	Déficiência intellectuelle
ESHG	European Society of Human Genetics
ETMIS	Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
GWS	Séquençage pangénomique (de l'anglais <i>genome-wide sequencing</i>)
INESSS	Institut National d'excellence en santé et en services sociaux
ISPD	International Society for Prenatal Diagnosis
MGI	Medical Genome Initiative
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
PFMG	Plan France médecine génomique 2025
PQF	Perinatal Quality Foundation
QALY	Année de vie gagnée ajustée selon la qualité (de l'anglais <i>quality-adjusted life year</i>)
RCEI	Ratio coût-efficacité incrémental
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
RCUI	Ratio coût-utilité incrémental
RDx	Rendement diagnostique
RGD	Retard global du développement
RQDM	Réseau québécois de diagnostic moléculaire
SMFM	Society for Maternal Fetal Medicine
SNG	Séquençage de nouvelle génération
TAAN	Technique d'amplification des acides nucléiques
VSI	Variants de signification incertaine

WES Séquençage de l'exome entier (de l'anglais *whole exome sequencing*)
WGS Séquençage du génome entier (de l'anglais *whole genome sequencing*)

GLOSSAIRE²

Analyse coût-efficacité

Évaluation économique consistant à comparer différentes options, dans laquelle les coûts sont mesurés en unités monétaires puis agrégés, et les résultats sont exprimés en unités naturelles (non monétaires).

Analyse coût-utilité

Analyse économique qui permet de comparer des interventions avec des effets de nature différente en tenant compte de la qualité de vie et en employant une seule mesure, soit l'utilité [Crochard-Lacour et Leloir, 2000].

Arbre décisionnel

Représentation graphique des options et résultats possibles utilisée en analyse décisionnelle.

Caryotype ou caryogramme

Arrangement standard de l'ensemble des chromosomes d'une cellule, y compris le nombre de chromosomes et toute anomalie. Le terme est également employé en référence à la photographie des chromosomes d'une cellule. Le caryogramme est une représentation graphique d'un caryotype donné, lequel intègre certains paramètres morphologiques des chromosomes, établis mathématiquement sur un grand nombre de noyaux. La longueur relative des chromosomes et de leurs bras, la localisation de bandes, etc., en sont des exemples.

Cas index

Voir la définition de « probant ».

Consanguinité

Fait référence à des individus descendant du même ancêtre, généralement des cousins germains ou plus proches. Ceux-ci sont plus susceptibles d'avoir des variants génétiques similaires. Les enfants issus de relations consanguines ont une plus grande probabilité d'hériter de variants identiques récessifs causant la maladie.

Exome

Partie du génome constituée par les exons codants. Chez l'homme, l'exome représente environ 1,5 % du génome.

² Définitions issues du lexique de Génome Québec (<https://genomequebec.com/lexique/>), du Dictionnaire médical de l'Académie nationale de médecine de la France (<https://www.academie-medecine.fr/dictionnaire/>) ou de traductions libres des auteurs des définitions du *Talking Glossary of Genomic and Genetic Terms* du National Human Genome Research Institute – NIH (<https://www.genome.gov/genetics-glossary>), sauf si autrement spécifié.

Génome

Totalité du matériel génétique porté par l'ensemble des chromosomes d'un organisme. Le génome est l'ensemble de l'information contenue dans l'ADN d'une cellule. Chez l'homme, le génome est constitué de 23 paires de chromosomes situés dans le noyau de la cellule, ainsi que d'un petit chromosome dans la mitochondrie de la cellule. Le génome contient toute l'information nécessaire au développement et au fonctionnement d'un individu.

Mendéliome

Matériel génétique qui inclut tous les gènes listés dans OMIM³ et qui sont associés à une maladie humaine. Les termes *mendéliome* et *clinome* sont des synonymes.

Analyse par micropuce chromosomique – CMA

L'analyse par micropuce chromosomique (ou CMA, de l'anglais *chromosomal microarray analysis*), également appelée « caryotype moléculaire » ou « hybridation génomique comparative » sur micropuce (ou CGH, de l'anglais *comparative genomic hybridization*), est un test diagnostique qui peut détecter des déséquilibres chromosomiques majeurs (aneuploïdies) cliniquement significatifs et des variants du nombre de copies dans tout le génome.

Modèle de Markov

Modélisation quantitative comprenant un ensemble particulier d'états de santé mutuellement exclusifs et complets, pour lesquels il existe des probabilités de transition d'un état à un autre, y compris la probabilité de rester dans le même état.

Phasage des variants

Détermination de la phase pour les variants bialléliques ou estimation des haplotypes [Browning *et al.*, 2021; Monaghan *et al.*, 2020]. Lorsque plusieurs variants sont identifiés dans le même gène, il est important de déterminer s'ils sont situés sur le même chromosome (en *cis*) ou sur des chromosomes différents (en *trans*), ce que le phasage des variants permet de déterminer [Monaghan *et al.*, 2020].

Proband

En génétique, le probant (du latin *probare* – *tester* ou *propositus*) désigne la personne atteinte de la maladie génétique à partir de laquelle on fait le conseil génétique. Habituellement, le probant est la première personne d'une famille qui porte la suspicion d'un trouble génétique à l'attention des professionnels de la santé. Si le *propositus* est atteint, on peut alors parler de cas index.

³ *Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders*, OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man : <https://www.omim.org/>

Séquençage de nouvelle génération – SNG

Le séquençage de nouvelle génération (SNG) est une technologie de séquençage massivement parallèle qui offre un débit, une évolutivité et une vitesse ultra-élevés. La technologie est employée pour déterminer l'ordre des nucléotides dans des génomes entiers ou des régions ciblées de l'ADN ou de l'ARN.

Séquençage (ou analyse) en solo ou en *singleton*

Séquençage et analyse du matériel génétique du probant (individu atteint ou *propositus*) seulement.

Séquençage (ou analyse) en trio

Séquençage du probant (individu atteint) et de ses deux parents non atteints. Généralement, il s'agit d'une approche au cours de laquelle la séquence génétique de l'enfant est comparée à celles de ses deux parents afin de soustraire les variations génétiques probablement banales présentes chez les trois individus et ainsi de repérer les mutations *de novo* chez l'enfant, lesquelles sont plus susceptibles d'être spécifiques à la maladie de cet enfant.

Séquençage pangénomique

Le séquençage pangénomique (ou GWS, de l'anglais *genome-wide sequencing*) est un terme générique désignant le processus employé pour déterminer et analyser la séquence de la plupart des gènes, voire de tous les gènes, y compris l'interprétation des variants de séquence détectés, que ce soit par le séquençage et l'analyse de l'exome ou du génome entier [HQO, 2020].

Variants *actionnables*

Les variants *actionnables* (ou exploitables) sont généralement définis comme des variants pathogènes ou probablement pathogènes dans des gènes associés à des maladies à pénétrance modérée ou élevée, dont l'identification est susceptible d'entraîner une modification de la prise en charge médicale sous la forme d'un traitement, d'un dépistage ou de mesures préventives, comme le décrivent les lignes directrices [Rego *et al.*, 2018].

Variants *de novo*

Variants qui ne sont pas hérités des parents. Il s'agit généralement de variants qui sont apparus durant la gaméto-genèse parentale ou après la zygose (union des gamètes aboutissant à la formation de l'œuf fécondé) et qui sont observés chez la progéniture [Acuna-Hidalgo *et al.*, 2016]. Les variants *de novo* sont souvent rares ou uniques (absents des bases de données de population) et ont *a priori* plus de risques d'être pathogènes que les variants héréditaires [Meyts *et al.*, 2016].

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 établis à l'extérieur du Québec, dont les coûts dépassaient 27,5 M\$ CAN en 2021-2022.

À cette fin, le RQDM, appuyé 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 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 réseau⁴, 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 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 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 investigations moléculaires qui devraient être proposées en fonction des différents contextes cliniques.

Le présent état des connaissances traite spécifiquement des principes et critères permettant d'encadrer le recours au SNG pangénomique d'un trio parents-enfant, par rapport à l'analyse du cas index seul (analyse en solo ou *singleton*), dans le contexte du diagnostic moléculaire d'une maladie en génétique constitutionnelle.

⁴ Ministère de la Santé et des Services sociaux : <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 la stratégie d'analyse et d'interprétation du séquençage pangénomique germlinal d'un trio parents-enfant par rapport au séquençage de l'exome du cas index seul.

L'état des connaissances vise à déterminer les meilleures pratiques en la matière, il est à finalité informative et ne constitue pas un exposé de position (*position statement*) ou de recommandations.

1.1 Questions d'évaluation

Dans le contexte du séquençage pangénomique de l'ADN germlinal à des fins diagnostiques, quels principes et critères devraient encadrer le recours au séquençage d'un trio parents-enfant par rapport au séquençage du cas index en solo?

Les principales sous-questions d'évaluation sont les suivantes :

- Quels sont les avantages et les limites de l'analyse pangénomique d'un trio parents-enfant par rapport à l'analyse pangénomique du probant seul?
- Quels sont les contextes cliniques dans lesquels l'analyse d'un trio parents-enfant est recommandée et pour lesquels elle devrait être exclue?
- Quelles sont les recommandations spécifiques à l'interprétation des résultats du séquençage d'un trio parents-enfant?
- L'utilisation du séquençage pangénomique en trio constitue-t-elle une intervention efficiente dans les contextes cliniques évalués par la littérature?
- Quel serait l'impact budgétaire de l'utilisation du séquençage pangénomique en trio au Québec?

1.2 Stratégies de repérage de l'information scientifique et de la littérature grise publiées

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 (bibliothécaire) (Annexe A du document *Annexes complémentaires*). Les documents publiés en français ou en anglais sans restriction temporelle ont été considérés.

Les bases de données bibliographiques suivantes ont été interrogées : MEDLINE, Embase et EBM Reviews – Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment et NHS Economic 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 (voir l'annexe B du document *Annexes complémentaires*). Une recherche manuelle des bibliographies des publications jugées pertinentes a également été effectuée.

1.3 Sélection des publications, évaluation de la qualité méthodologique et synthèse des données publiées

Les publications considérées étaient les rapports d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (ETMIS), 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 des analyses pangénomiques (p. ex. séquençage de l'exome ou du génome) en trio parents-enfant dans le contexte du diagnostic moléculaire d'une maladie génétique. Au besoin, des revues rapides et des études primaires d'intérêt particulier – p. ex. 1 000 patients et plus, étude récente à répartition aléatoire, évaluation économique – ont été retenues lorsqu'elles présentaient des données d'intérêt qui n'étaient pas disponibles dans les rapports de synthèse sélectionnés. En cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue.

Les publications ont été sélectionnées de façon indépendante par deux professionnelles scientifiques en fonction des critères PIPOH présentés au [tableau 1](#) [Harrison *et al.*, 2010; Fervers *et al.*, 2004].

Tableau 1 Critères PIPOH employés pour sélectionner les documents

PARAMÈTRE PIPOH	CRITÈRES
Population à qui s'adresse l'intervention	Adulte / enfant / fœtus chez qui on suspecte une condition génétique
Intervention	Séquençage et analyse de l'exome ou du génome germinal en trio parents-enfant (SNG pangénomique en trio)
Professionnels à qui s'adressent les travaux	Personnel des laboratoires de diagnostic moléculaire, généticiens médicaux, conseillers en génétique et autres professionnels engagés dans la réalisation et l'interprétation des analyses de SNG aux fins diagnostiques et dans la prise en charge des patients concernés.
Résultats d'intérêt (de l'anglais <i>Outcomes</i>)	Avantages et limites des analyses en trio sur le plan clinique (p. ex. rendement diagnostique, risques/bénéfices pour le patient et sa famille), économique (coût, efficacité), organisationnel (p. ex. temps de réponse), éthique et social (p. ex. découvertes fortuites), recommandations et positions de sociétés savantes relatives aux analyses en trio parents-enfant.
Milieu de soins (de l'anglais <i>Health care setting</i>)	Milieus cliniques comparables à ceux du Québec, notamment avec un système public de soins et services de santé (sans s'y restreindre).

Les désaccords sur la sélection finale des publications ont été résolus en présence du coordonnateur scientifique. Les diagrammes de sélection des publications pour les volets clinique et économique sont présentés à l'annexe C du document *Annexes complémentaires*.

L'évaluation de la qualité méthodologique des publications retenues a été effectuée par un professionnel scientifique à l'aide d'outils normalisés en fonction du type de publication. Les outils, les détails méthodologiques et les résultats de ces évaluations sont présentés aux annexes D et F du document *Annexes complémentaires* pour les volets clinique et économique, respectivement.

L'extraction de l'information pertinente, issue des publications sélectionnées, a été réalisée par le professionnel responsable de l'évaluation, puis vérifiée par un professionnel associé. Les principaux constats sont résumés dans le rapport sous forme de synthèses narratives appuyées par des tableaux au besoin.

1.4 Validation et assurance qualité

Une validation du document a été effectuée par la coordination scientifique et la direction responsable de sa production. Une validation du gabarit utilisé et de la transparence des aspects méthodologiques a été réalisée en collaboration avec le Bureau – Méthodologies et éthique de l'INESSS. Le document n'a pas fait l'objet d'une lecture externe. Une lecture d'une version préliminaire du rapport a été effectuée 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 – PRINCIPES ET CRITÈRES ENCADRANT LE RECOURS AU SÉQUENÇAGE PANGÉNOMIQUE EN TRIO PARENTS-ENFANT

Au total, 21 publications traitant du séquençage pangénomique en trio parents-enfant pour établir le diagnostic moléculaire de maladies génétiques ont été sélectionnées ([tableau 2](#)). Parmi celles-ci figurent deux rapports d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (ETMIS) de l'Ontario [HQO, 2020; 2016], deux politiques relatives aux indications des analyses pangénomiques de l'Alberta [AHS, 2023] et de la France [PFMG, 2019], et dix lignes directrices, recommandations ou énoncés de position de sociétés savantes du Canada [Lazier *et al.*, 2022; Boycott *et al.*, 2015], des États-Unis [Austin-Tse *et al.*, 2022; Manickam *et al.*, 2021; Rehder *et al.*, 2021; Monaghan *et al.*, 2020], du Royaume-Uni [Mone *et al.*, 2021] de l'Europe [Souche *et al.*, 2022] ou internationales [ISPD, 2018; Vears *et al.*, 2018].

Deux revues systématiques avec méta-analyses [Pauta *et al.*, 2022; Clark *et al.*, 2018], une revue rapide avec simulation de Monte-Carlo⁵ [Dragojlovic *et al.*, 2018], deux revues structurées [Wortmann *et al.*, 2022; Blackburn *et al.*, 2020] et deux études primaires récentes [Smedley *et al.*, 2021; Zhang *et al.*, 2021] ont également été retenues, notamment pour comparer le rendement diagnostique des analyses en trio par rapport aux analyses en solo ainsi que pour documenter les avantages et limites de ces approches analytiques.

Il est important de souligner que, malgré une qualité méthodologique jugée de faible à modérée pour la majorité des publications (voir l'annexe D du document *Annexes complémentaires*), une certaine cohérence est observée entre les différents constats et recommandations présentés.

Les paragraphes qui suivent présentent, dans un premier temps, une synthèse des principaux avantages et limites de l'analyse pangénomique en trio parents-enfant ainsi qu'une recension des contextes cliniques dans lesquels elle est recommandée et pour lesquels une autre approche devrait être envisagée – p. ex. analyse en solo, en duo ou de concert avec un ou plusieurs apparentés atteints ou non atteints. Elles sont suivies d'un sommaire des principales recommandations relatives à l'analyse, à l'interprétation et à la divulgation des données de séquençage pangénomique en trio parents-enfant.

⁵ Dispositif de calcul pour effectuer des inférences statistiques. La méthodologie de Monte-Carlo est largement employée dans la simulation de systèmes physiques, chimiques et biologiques : <https://www.sciencedirect.com/topics/economics-econometrics-and-finance/monte-carlo-simulation> (consulté le 27 février 2022).

Tableau 2 Publications sélectionnées relatives aux analyses pangénomiques en trio

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	SOCIÉTÉ SAVANTE	TYPE DE DOCUMENT, DEVIS	INTER- VENTION	CONTEXTE CLINIQUE
Rapport d'ETMIS, politique d'agences gouvernementales et d'autorités de santé				
[AHS, 2023] Canada	Alberta Health Service	Politique de remboursement	WES	Déficience intellectuelle et maladies génétiques rares
[HQO, 2020] Canada	Ontario Ministry of Health	Rapport d'ÉTMS	GWS	Troubles du développement ou anomalies congénitales multiples
[PFMG, 2019] France	France médecine génomique	Politique sur les préindications de tests	GWS	Maladies génétiques rares
[HQO, 2016] Canada	Ontario Ministry of Health	Rapport d'ETMIS	GWS	Maladies génétiques rares
Lignes directrices, recommandations et positions de sociétés savantes				
[Souche <i>et al.</i> , 2022] Europe	EuroGentest	Lignes directrices	WGS	Maladies rares
[Lazier <i>et al.</i> , 2022] Canada	CCMG	Énoncés de positions	GWS	Diagnostic prénatal
[Austin-Tse <i>et al.</i> , 2022] États-Unis, Canada	MGI	Meilleures pratiques	WGS	Maladies génétiques
[Manickam <i>et al.</i> , 2021] États-Unis	ACMG	Lignes directrices / revue systématique	GWS	Anomalies congénitales et déficience intellectuelle
[Mone <i>et al.</i> , 2021] Royaume-Uni	BSGM et RCOG	Énoncé d'opinion	WES	Fœtus avec anomalie congénitale
[Rehder <i>et al.</i> , 2021] États-Unis	ACMG	Normes techniques de laboratoires cliniques	SNG	Recherche de variants constitutionnels
[Monaghan <i>et al.</i> , 2020] États-Unis	ACMG	Points à considérer	WES	Diagnostic prénatal
[ISPD, 2018] International	ISPD, SMFM, PQF	Énoncé de position	GWS	Diagnostic prénatal
[Vears <i>et al.</i> , 2018] International	ESHG	Points à considérer	SNG	Maladies génétiques
[Boycott <i>et al.</i> , 2015] Canada	CCMG	Énoncé de position	GWS	Maladies monogéniques
Revue systématique avec ou sans méta-analyses et autres types de revues				
[Pauta <i>et al.</i> , 2022] Espagne, Mexique	s. o.	Revue systématique avec méta-analyses	WES	Fœtus avec anomalies multisystémiques
[Wortmann <i>et al.</i> , 2022] Pays-Bas, Autriche, Allemagne	s. o.	Revue	WES	Maladies métaboliques
[Blackburn <i>et al.</i> , 2020] Écosse	National Health Service	Revue rapide / examen de la portée	WGS	Analyses pangénomiques cliniques
[Clark <i>et al.</i> , 2018] États-Unis, Australie	s. o.	Revue systématique avec méta-analyses	WES, WGS aCGH	Maladies génétiques en pédiatrie
[Dragojlovic <i>et al.</i> , 2018] Canada	s. o.	Revue rapide	WES	Maladies génétiques en pédiatrie

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	SOCIÉTÉ SAVANTE	TYPE DE DOCUMENT, DEVIS	INTER- VENTION	CONTEXTE CLINIQUE
Études primaires d'intérêt particulier (p. ex. étude à répartition aléatoire, ≥ 1 000 sujets, récentes)				
[Smedley <i>et al.</i> , 2021] Royaume-Uni	National Health Service	Étude prospective ¹ (n = 4 660 patients)	WGS	Maladies génétiques rares non diagnostiquées
[Zhang <i>et al.</i> , 2021] Chine	s. o.	Étude rétrospective (n = 1 360 patients)	WES	Maladies génétiques de phénotypes divers

Sigles et acronymes : aCGH : puce d'hybridation génomique comparative (de l'anglais *array comparative genomic hybridization*); ACMG : American College of Medical Genetics; AHS : Alberta Health Services; BSGM : British Society for Genetic Medicine; CCMG : Canadian College of Medical Geneticists; ESHG : European Society of Human Genetics; ÉTMIS : évaluation des technologies et modes d'intervention en santé; GWS : séquençage pangénomique (de l'anglais *genome-wide sequencing*); HQO : Health Quality Ontario; ISPD : International Society for Prenatal Diagnosis; MGI : Medical Genome Initiative; PFMG : Plan France médecine génomique 2025; PQF : Perinatal Quality Foundation; RCOG : Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; SMFM : Society for Maternal Fetal Medicine; 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*).

¹ The U.K. 100, 000 Genomes Project.

2.1 Avantages et limites des analyses en trio parents-enfant par rapport aux analyses en solo

2.1.1 Principaux avantages de l'analyse pangénomique en trio parents-enfant

2.1.1.1 Identification des variants *de novo*, contextualisation et phasage des variants

Selon la littérature consultée, l'analyse en trio parents-enfant est considérée comme supérieure à l'analyse en solo pour établir le diagnostic des maladies génétiques, entre autres parce qu'elle facilite la contextualisation et l'interprétation des variants rares [Lazier *et al.*, 2022; Wortmann *et al.*, 2022; Manickam *et al.*, 2021; PFMG, 2019; HQO, 2016].

La comparaison des séquences parentales à celles du probant facilite l'identification des variants qui pourraient être la cause de la présentation clinique par rapport à ceux qui sont secondaires à une variation génomique typique en permettant d'exclure les variants familiaux probablement bénins, d'identifier d'emblée les variants *de novo* et d'établir le phasage⁶ immédiat des variants [Lazier *et al.*, 2022; Wortmann *et al.*, 2022; Mone *et al.*, 2021; Monaghan *et al.*, 2020]. De plus, elle permet de déterminer le statut de porteur des parents [Mone *et al.*, 2021; Blackburn *et al.*, 2020; Monaghan *et al.*, 2020; ISPD, 2018].

2.1.1.2 Réduction du nombre de résultats incertains, de variants à examiner et du temps d'analyse

Comme mentionné précédemment, l'analyse en trio permet d'exclure les variants familiaux probablement bénins [Mone *et al.*, 2021]. Elle réduit donc le nombre de résultats incertains et de variants qui doivent être examinés, ce qui facilite le retour des résultats dans un délai cliniquement acceptable [AHS, 2023; Mone *et al.*, 2021].

⁶ Voir [Glossaire](#).

Blackburn *et al.*, 2020; Monaghan *et al.*, 2020; ISPD, 2018; Vears *et al.*, 2018]. Cela est particulièrement d'intérêt dans les contextes du diagnostic prénatal et des soins intensifs néonataux et pédiatriques.

En effet, selon des données récentes publiées dans le cadre du *U.K. 100 000 Genomes Project* [Smedley *et al.*, 2021], au cours duquel le séquençage du génome entier de 181 probants atteints de maladies rares analysés en solo et de 797 analysés en trio, l'application de filtres – p. ex. retrait des variants fortement improbables – a réduit la médiane du nombre de variants à analyser de dix fois, soit de 292 (258 à 327) pour les analyses en solo à 29 (17 à 136) pour les analyses en trio [Smedley *et al.*, 2021].

Cela se traduit par une différence significative des temps médians d'exécution de l'analyse – ou TAT, de l'anglais *turnaround time*. À titre d'exemple, selon une étude effectuée chez des patients pédiatriques en soins critiques [Meng *et al.*, 2017], des retours de résultats au cours des 13,0 jours pour l'exome rapide en trio (analyse parfois offerte en contexte d'urgence néonatale), de 51 jours pour l'exome standard en trio et de 95 jours pour l'exome du probant en solo ont été rapportés ($p < 0,00001$).

2.1.1.3 Avantages techniques

Certains avantages techniques associés aux analyses en trio ont également été mentionnés par l'ACMG, entre autres l'assurance de l'identité de l'échantillon ainsi que l'augmentation de la fiabilité de l'appel des variants [Rehder *et al.*, 2021].

2.1.1.4 Augmentation du rendement diagnostique

Plusieurs des sociétés savantes consultées s'entendent sur le fait que les analyses en trio parents-enfant augmentent le rendement diagnostique [AHS, 2023; Lazier *et al.*, 2022; Manickam *et al.*, 2021; Blackburn *et al.*, 2020; Monaghan *et al.*, 2020]. Afin de mieux définir cet avantage des analyses en trio, un rapport d'ETMIS, [HQO, 2020], deux revues systématiques avec méta-analyses [Pauta *et al.*, 2022; Clark *et al.*, 2018], une revue rapide avec simulation de Monte-Carlo [Dragojlovic *et al.*, 2018] et deux études primaires récentes [Smedley *et al.*, 2021; Zhang *et al.*, 2021], qui ont comparé le rendement diagnostique des analyses pangénomique en trio parents-enfant et des analyses en solo dans le contexte d'anomalies fœtales [Pauta *et al.*, 2022], de troubles du développement ou d'anomalies congénitales multiples [HQO, 2020], de suspicion d'un trouble génétique chez l'enfant [Clark *et al.*, 2018; Dragojlovic *et al.*, 2018] ou chez les patients de tout âge [Smedley *et al.*, 2021; Zhang *et al.*, 2021] ont été sélectionnés ([tableau 3](#)).

L'étude de Clark et ses collaborateurs [2018] avait entre autres comme objectif de comparer l'utilité diagnostique – proportion de génotypes causaux, pathogènes ou probablement pathogènes des gènes associés à des maladies mendéliennes – du séquençage du génome (WGS), de l'exome (WES) ainsi que des analyses en trio parents-enfant et en solo d'enfants chez qui des maladies génétiques étaient suspectées. Les auteurs précisent que l'hétérogénéité de l'utilité diagnostique du séquençage pangénomique (WGS/WES) en solo ($I^2 = 88\%$) et en trio ($I^2 = 78\%$) était

trop importante pour permettre une analyse quantitative à partir des 18 études retenues (n = 3 935 probants). Une méta-analyse a donc été réalisée à partir de 5 études (3 613 enfants) qui ont comparé à la fois l'utilité diagnostique du WES/WGS en solo et en trio au sein de cohortes – ces études sont présentées au bas du [tableau 3](#) et plus amplement abordées à la fin de cette section [Meng *et al.*, 2017; Retterer *et al.*, 2016; Sawyer *et al.*, 2016; Farwell *et al.*, 2015; Lee *et al.*, 2014]. Dans ces études, la probabilité d'obtenir un diagnostic à l'aide d'une analyse en trio était le double de celle basée sur des analyses en solo (RC = 2,04, IC à 95 % 1,62 à 2,56; $I^2 = 12\%$, $p < 0,0001$). Ce résultat est similaire à celui du rapport préliminaire récemment publié par les investigateurs du *U.K. 100 000 Genomes Project* dans lequel un rendement diagnostique d'environ 16 % pour les analyses en solo (n = 775) et d'environ 33 % pour les analyses en trio (n = 943) sont rapportés chez des patients âgés de 5 à 60 ans atteints de maladies rares [Smedley *et al.*, 2021]. Aucun risque de biais important n'a été relevé selon les résultats de l'évaluation de ces deux études (voir l'annexe D du document *Annexes complémentaires*).

Pour leur part, Pauta et ses collaborateurs [2022] n'ont observé aucune différence statistiquement significative du rendement diagnostique entre des études qui avaient exclusivement effectué des analyses en trio (35 %) et celles qui avaient effectué uniquement des analyses en solo (30 %) chez des fœtus avec anomalies structurelles multisystémiques. Cette étude comporte toutefois certaines limites, notamment l'hétérogénéité observée entre les études ($I^2 = 69\%$), ce qui suggère que les résultats doivent être interprétés avec prudence. À noter qu'aucune analyse de sensibilité n'a été effectuée par les auteurs afin de rechercher la source de cette hétérogénéité. Cette étude présente d'ailleurs un risque de biais global élevé selon l'outil ROBIS (voir l'annexe D du document *Annexes complémentaires*).

Tableau 3 Rendement diagnostique comparatif des analyses pangénomiques en trio parents-enfant et des analyses du probant seul

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	CONTEXTE CLINIQUE (ÉTUDES, N)	INTERVENTION (ÉTUDES, N)	PATIENTS, N	RÉSULTAT D'INTÉRÊT	
Revue systématique avec méta-analyses ou simulation statistique					
[Pauta <i>et al.</i> , 2022] Espagne, Mexique	Foetus avec anomalies structurelles multisystémiques (≥ 2 anomalies majeures dans des systèmes anatomiques différents) avec résultats négatifs au caryotype et au CGH (n = 15 études)	WES – Trio (13)	447	RDx = 35 % [IC95 % : 26 - 44] ^b (I ² : 69 %) ^a	P = 0,66 (I ² : 69 %) ^a
		CES – Solo (2)	121	RDx = 30 % [IC95 % : 11 - 52] ^b (I ² : 85 %) ^a	
[HQO, 2020] Canada	Troubles inexplicés du développement ou anomalies congénitales multiples	WES – Trio (19)	5 506	RDx = 35 % [IC95 % : 32 - 38] ^b (I ² : 78 %) ^a	
		WES – Solo (11)	1 421	RDx = 41 % [IC95 % : 33 - 50] ^b (I ² : 89 %) ^a	
		WGS – Trio (5)	461	RDx = 39 % [IC95 % : 27 - 51] ^b (I ² : 82 %) ^a	
		WGS – Solo (2)	122	RDx = 34 % [IC95 % : 27 - 43] ^b (I ² : 0 %) ^a	
[Dragojlovic <i>et al.</i> , 2018] Canada	Patients hétérogènes majoritairement pédiatriques chez qui on soupçonne un trouble génétique (n = 18 études)	CES - Trio	4 465	RDx = 34,3 % [IC95 % : 23,2 - 46,5]	
		CES - Solo	3 200	RDx = 26,5 % [IC95 % : 12,9 - 42,9]	
[Clark <i>et al.</i> , 2018] États-Unis, Australie	Enfants chez qui on suspecte une condition génétique (n = 5 études* ayant comparé à la fois les analyses en trio et en solo)	WES/WGS - Trio	2 651	RC = 2,04 [IC95 % : 1,62 - 2,56] P < 0,0001 (I ² : 12 %) ^a	
		WES/WGS - Solo	962		
Études primaires d'intérêt (p. ex. étude randomisée, ≥ 1 000 sujets, récente, données singulières pertinentes)					
[Smedley <i>et al.</i> , 2021] [†] Royaume-Uni	Patients âgés de 5 à 60 ans (médiane de 35 ans) atteints de maladies rares non diagnostiquées après les tests habituels	WGS - Trio	943	RDx = ~33 % ^b	
		WGS - Solo	775	RDx = ~16 % ^b	
[Zhang <i>et al.</i> , 2021] Chine	Patients âgés de 1 à 42 ans (4,72 +/- 7,67 ans) avec des manifestations de maladies génétiques ^c	WES - Trio	144	RDx = 50,00 %	
		WES - Solo	1 217	RDx = 43,71 %	
[Meng <i>et al.</i> , 2017]* États-Unis	278 nourrissons (≤100 jours) aux soins intensifs pédiatriques chez qui on suspecte un désordre génétique	WES - Solo	178	RDx = 32,6 %	P = 0,011
		WES - Trio	37	RDx = 32,4 %	
		WES – Trio STAT ^d	63	RDx = 50,8 %	
[Retterer <i>et al.</i> , 2016]* États-Unis	3040 cas consécutifs suspectés d'un désordre génétique (cohorte enrichie en atteinte neurologique avec DI/RGD à 52 %, convulsions à 27 % et TSA à 16 %)	WES - Solo	542	RDx = 23,6 %	P = 0,0008
		WES - Trio	2088	RDx = 31,0 %	
	Patients ≤ 30 ans	WES - Solo	332	RDx = 20,8 %	P = 0,0002

[AUTEUR, ANNÉE] PAYS	CONTEXTE CLINIQUE (ÉTUDES, N)	INTERVENTION (ÉTUDES, N)	PATIENTS, N	RÉSULTAT D'INTÉRÊT	
		WES - Trio	1686	RDx = 30,9 %	P = 0,95
	Patients ≤ 12 mois	WES - Solo	25	RDx = 32,0 %	
		WES - Trio	134	RDx = 32,8 %	
[Sawyer <i>et al.</i> , 2016]* [Beaulieu <i>et al.</i> , 2014]	91 enfants chez qui on suspecte un désordre génétique, sans antécédents familiaux et non diagnostiqués par les évaluations génétiques standards ^e (cohorte enrichie de DI/RGD et syndromes dysmorphiques)	WES - Solo	67	RDx = 36 %	
		WES - Trio	24	RDx = 62 %	
[Farwell <i>et al.</i> , 2015]* États-Unis	500 premiers cas consécutifs référés pour un WES (dont 324 avec atteinte neurologique, y compris 322 avec DI/RGD)	WES - Solo	68	RDx = 21 %	P = 0,01
		WES - Trio	220	RDx = 37 %	
[Lee <i>et al.</i> , 2014]* États-Unis	814 patients consécutifs avec maladie génétique non diagnostiquée ^f	WES - Solo	338	RDx = 22 % [IC95 % : 18 - 27]	P = 0,003
		WES - Trio	410	RDx = 31 % [IC95 % : 27 - 36]	
	138 enfants (< 5 ans) avec retard de développement	WES - Solo	23	RDx = 9 % [IC95 % 1 - 28]	RC = 7,4 [IC95 % : 1,6 - 33] P = 0,002 ^g
		WES - Trio	109	RDx = 41 % [IC95 % 32 - 51]	

Signes et abréviations : CES : séquençage de l'exome clinique (de l'anglais *clinical exome sequencing*, c.-à-d. séquençage de l'exome restreint à l'analyse des séquences codantes des gènes listés dans OMIM); DI : déficience intellectuelle; I² : hétérogénéité; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; RC : rapport de cotes; RDx : rendement diagnostique; RGD : retard global du développement; TSA : trouble du spectre de l'autisme; WES : séquençage de l'exome entier (de l'anglais *whole exome sequencing*); WGS : séquençage du génome entier (de l'anglais *whole genome sequencing*).

^a Le test I² mesure la non-concordance entre les études (*inconsistency*). Une valeur I² < 0,25 indique une hétérogénéité faible, des valeurs comprises entre 0,25 et 0,5 une hétérogénéité modérée et une valeur > 0,5 une hétérogénéité importante [Higgins *et al.*, 2003]. Si des résultats d'étude ne sont pas homogènes, il n'est *a priori* pas possible d'en sommer les résultats au vu de cette hétérogénéité [Revue d'Evidence-Based Medicine, 2023].

^b Valeurs estimées à partir d'un diagramme [Smedley *et al.*, 2021].

^c Les principales manifestations cliniques comprenaient une petite taille, une détérioration motrice, un retard du développement du langage, un retard mental, une déformation du squelette, des convulsions et une dysgénésie gonadique ou des organes génitaux anormaux [Zhang *et al.*, 2021].

^e Comprenant notamment l'analyse d'un gène, d'un panel de gènes ciblés, de puce à ADN chromosomique (ou CMA, de l'anglais *chromosome microarray*) [Sawyer *et al.*, 2016; Beaulieu *et al.*, 2014].

^d Test rapide offert aux cas urgents, aussi appelé « exome critique en trio » dans ce contexte [Meng *et al.*, 2017].

^f L'indication clinique la plus courante, seule ou avec des phénotypes comorbides, était le retard de développement dans l'ensemble (298 patients sur 814, soit 37 % [IC95 % de 33 % à 40 %]) et dans le groupe des enfants (274 patients sur 520, soit 53 % [IC95 % de 48 % à 57 %]), alors que l'ataxie était l'indication clinique la plus fréquente dans le groupe d'adultes (77 sur 294 patients, 26 % [IC 95%, 21 % à 32 %]) [Lee *et al.*, 2014].

^g Le rendement diagnostique significativement plus élevé (P = 0,002) serait dû à l'identification de variants *de novo* et de variants hétérozygotes composés [Lee *et al.*, 2014].

* Résultats individuels des 5 études incluses dans la méta-analyse de Clark et ses collaborateurs [2018] qui ont comparé à la fois l'utilité diagnostique du WES/WGS en *solo* et en trio au sein de cohortes [Meng *et al.*, 2017; Retterer *et al.*, 2016; Sawyer *et al.*, 2016; Farwell *et al.*, 2015; Lee *et al.*, 2014].

Des résultats similaires ont été obtenus dans les méta-analyses de l'Ontario Health Quality [HQO, 2020] qui a comparé le rendement diagnostique du WES et du WGS en trio parents-enfant et en solo chez des personnes atteintes de troubles du développement inexplicables ou d'anomalies congénitales multiples. En effet, les estimations d'effet sommaire n'ont révélé aucune différence significative du rendement diagnostique entre les analyses en trio et en solo, et les intervalles de confiance se chevauchent largement. La forte hétérogénéité entre les études suggère également la prudence quant aux conclusions à tirer des résultats de ces méta-analyses.

L'étude de Dragojlovic et ses collaborateurs [2018] avait comme objectif d'estimer des valeurs de référence (*benchmark*) pour le coût, le rendement diagnostique et le coût par diagnostic positif du séquençage de l'exome dans des populations pédiatriques hétérogènes chez qui des désordres génétiques étaient suspectés. Une revue rapide et des simulations statistiques de Monte-Carlo ont principalement été employées pour générer ces références. Au total, les résultats de 4 465 analyses en trio et 3 200 analyses en solo issues de 18 études ont été compilés. La moyenne des rendements diagnostiques rapportés dans les études examinées était de 34,4 % (écart-type = 5,9 %, n = 13) pour l'analyse en trio et de 26,6 % (écart-type = 8,0 %, n = 7) pour l'analyse en solo. Toutefois, cette différence n'est pas statistiquement significative compte tenu du chevauchement des intervalles de confiance à 95 % et des écarts-types. Cette étude présente également un risque de biais global élevé (voir l'annexe D du document *Annexes complémentaires*).

Pour leur part, Zhang et ses collaborateurs [2021] ont obtenu un rendement diagnostique de 44 % pour l'analyse du WES en solo (n = 1 217) contre 50 % pour l'analyse en trio parents-enfant (n = 144) chez des patients âgés de 1 à 42 ans avec des manifestations de maladies génétiques. Il n'est toutefois pas mentionné par les auteurs si cette différence est statistiquement significative. Les principales manifestations cliniques comprenaient une petite taille, une détérioration motrice, un retard du langage, un retard mental, une déformation du squelette, des convulsions et une dysgénésie gonadique ou des organes génitaux anormaux. Toutefois, aucune analyse en fonction du phénotype n'a été effectuée. Il n'est donc pas possible de déterminer dans quels contextes cliniques l'analyse en trio parents-enfant présente un avantage du point de vue du rendement diagnostique.

À la lumière de ces résultats, les publications sélectionnées ne permettent pas de statuer avec certitude à propos de la supériorité du rendement diagnostique des analyses en trio parents-enfant indépendamment du contexte clinique. Toutefois, les documents repérés nous orientent vers des études primaires réalisées dans certains contextes cliniques précis ou sur des populations enrichies de certains phénotypes, où des analyses en trio et en solo ont été réalisées au sein d'une même cohorte [Clark *et al.*, 2018]. Celles-ci suggèrent un gain diagnostique significatif des analyses en trio pour les conditions génétiquement hétérogènes et fréquemment causées par des mutations *de novo*, notamment dans les populations enrichies d'individus avec atteintes neurologiques ou neurodéveloppementales – p. ex. déficience intellectuelle, retard de développement, épilepsie ou convulsions [Retterer *et al.*, 2016; Farwell *et al.*, 2015; Beaulieu *et al.*, 2014;

Lee *et al.*, 2014] ou de syndromes dysmorphiques non spécifiques ou non isolés [Beaulieu *et al.*, 2014].

Ainsi, dans le contexte d'un phénotype rare non spécifique ou présentant des caractéristiques syndromiques multiorganiques et sans antécédents familiaux d'un éventuel syndrome génétique, certaines études confirment que l'analyse en trio parents-enfant est plus sensible que l'analyse du cas index en solo [Retterer *et al.*, 2016; Farwell *et al.*, 2015; Beaulieu *et al.*, 2014; Lee *et al.*, 2014]. L'augmentation du rendement diagnostique des analyses en trio serait principalement due à sa capacité de détecter les variants *de novo* qui ont le potentiel de mettre en évidence de nouveaux gènes associés au phénotype, et les variants hétérozygotes composés [Lee *et al.*, 2014]. L'analyse en trio permet parfois même d'identifier des duplications exoniques homozygotes ou hémizygotiques importantes, comme les disomies uniparentales, notamment par la présence de régions homozygotes sans variants hérités d'un des deux parents sur l'ensemble d'une région donnée [Lee *et al.*, 2014].

En bref

Selon la littérature consultée, l'analyse pangénomique en trio parents-enfant est considérée comme supérieure à l'analyse en solo pour établir le diagnostic des maladies génétiques rares, entre autres parce qu'elle présente les avantages suivants :

- Permet d'exclure les variants familiaux probablement bénins;
- Réduit le nombre de résultats incertains et de variants qui doivent être examinés;
- Permet l'identification des variants *de novo*;
- Favorise le retour des résultats dans un délai cliniquement utile, ce qui est particulièrement important pour les conditions urgentes – p. ex. grossesse en cours, soins intensifs néonataux ou pédiatriques;
- Permet le phasage immédiat des variants et la détermination du statut de porteur des parents;
- Augmente la fiabilité de l'appel des variants;
- Permettrait d'augmenter le rendement diagnostique selon certaines études, notamment dans les populations enrichies d'individus avec atteintes neurologiques ou neurodéveloppementales, syndromes dysmorphiques non spécifiques ou non isolés (complexes), atteintes multisystémiques et dans le contexte des conditions néonatales urgentes d'origine génétique suspectée. Dans ces populations, l'augmentation du rendement diagnostique des analyses en trio serait principalement due à sa capacité à détecter les variants *de novo* et les variants hétérozygotes composés.

2.1.2 Principales limites des analyses pangénomiques en trio parents-enfant

Selon certaines sociétés savantes, les analyses en trio augmenteraient les délais associés à l'obtention des échantillons parentaux, la charge liée au stockage des données de séquençage ainsi que celle associée à l'obtention du consentement et au conseil génétique [Blackburn *et al.*, 2020]. En effet, il est recommandé par certaines sociétés savantes, notamment dans le contexte des analyses prénatales, d'obtenir un consentement éclairé séparé de chacun des parents pour le séquençage de son propre échantillon [ISPD, 2018].

Ce consentement est d'autant plus important qu'il existe un risque de révéler des relations parentales non biologiques (non-paternité) [Blackburn *et al.*, 2020; Monaghan *et al.*, 2020] ou une consanguinité non divulguée [Monaghan *et al.*, 2020]. Il existe également un risque accru associé aux découvertes secondaires ou fortuites chez les parents comparativement à l'analyse du cas index en solo [Mone *et al.*, 2021; Blackburn *et al.*, 2020; Monaghan *et al.*, 2020; ISPD, 2018]. Toutefois, ce risque peut être mitigé par la façon dont les séquences parentales sont utilisées dans l'analyse des séquences de l'enfant. En effet, dans le contexte des analyses en trio, le filtrage des variants parentaux est généralement effectué en fonction de ceux préalablement observés chez l'enfant [Monaghan *et al.*, 2020]. L'analyse est donc ciblée sur l'enfant et les séquences parentales permettent de confirmer le caractère hérité paternel, maternel ou *de novo*.

Cependant, il convient de souligner que, lorsque les parents ne sont pas reconnus comme des individus atteints – p. ex. pénétrance et expressivité variables ou incomplètes, phénotype léger, porteur asymptomatique –, les variants génétiques héréditaires seront filtrés dans les maladies héréditaires autosomiques dominantes et donc perdues dans l'analyse [Wortmann *et al.*, 2022; Mone *et al.*, 2021]. Selon l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), il est donc nécessaire de définir si le filtrage et l'analyse des variants devraient être effectués afin de limiter l'évaluation des variants parentaux à ceux présents chez l'enfant [Monaghan *et al.*, 2020]. La charge associée à l'analyse des données est donc tributaire des paramètres de filtrage des variants et de la façon dont les séquences parentales sont utilisées. Au sein du RQDM, selon les données contextuelles, une stratégie d'annotation des variants parentaux est employée afin d'identifier les variants pathogènes et probablement pathogènes connus ou prédits dont l'enfant pourrait avoir hérité en fonction de son phénotype. Toutefois, comme les variants de signification incertaine (VSI) dans un gène associé à une maladie autosomique dominante hérité d'un parent au phénotype normal ne seront pas examinés, il est théoriquement possible qu'un diagnostic soit manqué.

Les stratégies de divulgation des résultats sur les échantillons parentaux doivent d'ailleurs être abordées lors du conseil prétest et dans le processus de consentement éclairé [ISPD, 2018]. Cette question est plus amplement discutée dans les sections suivantes (voir section 2.3. – *Recommandations relatives à l'analyse, à l'interprétation et à la divulgation des données de séquençage pangénomique en trio parents-enfant*).

Les tests en trio sont également plus coûteux que les tests en solo [Blackburn *et al.*, 2020; Clark *et al.*, 2018], bien qu'il soit attendu qu'une approche combinée réduise le coût de l'interprétation des résultats, puisque le nombre de variants à examiner diminue considérablement selon les stratégies de filtrage appliquées [Monaghan *et al.*, 2020]. Cet aspect sera plus amplement développé dans la section économique (voir section 3 – *Résultats – Dimension économique*).

À noter que ces constats sont, pour la plupart, principalement basés sur des publications de faible qualité méthodologique.

En bref

L'analyse pangénomique en trio parents-enfant présente les limites suivantes :

- Peut occasionner des retards associés à l'obtention des échantillons parentaux;
- Augmente la charge associée au stockage des données de séquençage;
- Peut complexifier le consentement et le conseil génétique;
- Présente un risque potentiellement accru de découvertes secondaires ou fortuites chez les parents;
- Présente un risque de révéler une non-paternité ou une consanguinité non divulguée;
- Serait actuellement plus coûteuse que les analyses en solo, bien qu'elle réduise potentiellement le coût de la main-d'œuvre pour l'interprétation des résultats, puisque le nombre de variants à examiner est considérablement diminué.

2.2 Contextes cliniques pour lesquels l'analyse en trio parents-enfant est recommandée et pour lesquels une autre approche devrait être considérée

Neuf des publications retenues proposent des critères ou des principes permettant de définir les contextes cliniques pour lesquels l'analyse en trio parents-enfant, c'est-à-dire l'enfant atteint et les deux parents non atteints, est recommandée et pour lesquels d'autres approches devraient être considérées ([tableau 4](#)) [AHS, 2023; Lazier *et al.*, 2022; Souche *et al.*, 2022; Manickam *et al.*, 2021; Mone *et al.*, 2021; Monaghan *et al.*, 2020; PFMG, 2019; Vears *et al.*, 2018; HQO, 2016]. En effet, il existe des contextes cliniques particuliers pour lesquels l'analyse du cas index en solo, en duo ou de concert avec un ou plusieurs membres atteints ou non atteints d'une même famille est préférable. Ainsi, les analyses génétiques doivent toujours être effectuées sur le cas index (proband) et une discussion avec le laboratoire clinique ou le généticien médical doit être tenue afin

de déterminer si d'autres membres de la famille devraient être analysés simultanément, le cas échéant [HQO, 2020; PFMG, 2019; HQO, 2016; Boycott *et al.*, 2015].

2.2.1 Contextes cliniques pour lesquels l'analyse en trio parents-enfant est recommandée

De façon générale, l'analyse en trio parents-enfant est recommandée dans le contexte d'une condition génétique rare, fortement hétérogène ou sporadique. Ainsi, les désordres non spécifiques sans antécédents familiaux pour le phénotype observé, ou fréquemment causés par des variants *de novo*, et pour lesquels de nombreux gènes sont potentiellement responsables suggèrent l'intérêt d'une analyse pangénomique et devraient être investigués en trio [AHS, 2023; Souche *et al.*, 2022; PFMG, 2019; Vears *et al.*, 2018; HQO, 2016]. La déficience intellectuelle, le retard de développement, les anomalies congénitales prénatales et postnatales sont les conditions les plus fréquemment nommées à titre d'exemples par les sociétés savantes consultées [AHS, 2023; Lazier *et al.*, 2022; Mone *et al.*, 2021; Monaghan *et al.*, 2020; PFMG, 2019; Vears *et al.*, 2018; HQO, 2016]. Certaines des meilleures pratiques d'utilisation clinique du SNG pangénomique en contexte prénatal [Mone *et al.*, 2021] et chez les patients pédiatriques atteints d'une anomalie congénitale ou d'une déficience intellectuelle [Manickam *et al.*, 2021] recommandent d'ailleurs l'analyse en trio parents-enfant.

Certaines sociétés savantes proposent l'analyse en trio parents-enfant pour toute demande de séquençage de l'exome ou du génome qui répond aux critères d'admissibilité établis. C'est le cas, notamment, en Alberta où l'analyse du WES est actuellement disponible pour les analyses postnatales ou *post mortem* – y compris les fausses couches – dans les contextes de déficience intellectuelle et de maladies génétiques rares non diagnostiquées. Les analyses prénatales par WES pour grossesses en cours ne sont actuellement pas disponibles en Alberta [AHS, 2023].

Bien que les meilleures pratiques incluent des comparateurs familiaux s'ils sont disponibles pour aider à contextualiser les variantes rares, dans le contexte où l'échantillon d'un ou des deux parents ne peut être obtenu, l'analyse en duo ou en solo devrait être proposée [AHS, 2023; Manickam *et al.*, 2021]. La raison de l'absence d'échantillons parentaux devrait toutefois être clairement indiquée dans la demande – p. ex. parents inconnus, décédés, non consentants [AHS, 2023]. À titre d'exemple, en France, le trio avec prélèvements parentaux est obligatoire pour tous les enfants de moins de 18 ans admissibles à l'analyse pangénomique, à l'exception des enfants adoptés, dont le ou les parents sont décédés ou de couples mono/homoparentaux pour lesquels une analyse en solo ou en duo pourra être réalisée [PFMG, 2019].

Tableau 4 Contextes cliniques pour lesquels l'analyse pangénomique^a en trio parents-enfant est recommandée et pour lesquels une autre approche devrait être considérée

CONTEXTE CLINIQUE	SOCIÉTÉS SAVANTES							
	CCMG	Ontario	Alberta	FRANCE	ACMG	BSGM / RCOG	ESHG	Euro Genetest
	[Lazier <i>et al.</i> , 2022]	[HQO, 2020; 2016]	[AHS, 2023]	[PFMG, 2019]	[Manickam <i>et al.</i> , 2021; Monaghan <i>et al.</i> , 2020]	[Mone <i>et al.</i> , 2021]	[Vears <i>et al.</i> , 2018]	[Souche <i>et al.</i> , 2022]
Recommandation de l'analyse pangénomique en trio parents-enfant								
Conditions fortement hétérogènes pour lesquelles le séquençage de l'exome ou du génome est recommandé (p. ex. retard de développement, déficience intellectuelle, implication multisystémique)		X	X ^b		X		X	X
Anomalies congénitales prénatales et/ou postnatales non spécifiques	X	X			X	X		
Enfants (< 18 ans) atteints d'une maladie rare				X ^g				
Adultes (> 18 ans) atteints d'une maladie rare sporadique				X				
Maladies génétiques rares non diagnostiquées et sans antécédents familiaux pour ce phénotype		X					X	X
Désordres fréquemment causés par des variants <i>de novo</i> ou suspicion d'un variant <i>de novo</i>							X	X
Recommandation de l'analyse pangénomique en solo ou de concert avec un ou plusieurs apparentés atteints ou non atteints								
Consanguinité		X ^c						
Maladies familiales rares (y compris les formes familiales de cancer)				X ^h				
Suspicion d'une condition héréditaire de transmission autosomique récessive ou dominante		X ^d		X ^h			X	
Suspicion d'une condition héréditaire liée à l'X		X ^e						
Suspicion d'une maladie associée à une mutation du génome mitochondrial		X ^f						

Sigles et acronymes : ACMG : American College of Medical Genetics [Manickam *et al.*, 2021; Monaghan *et al.*, 2020]; AHS : Alberta Health Service [AHS, 2023]; BSGM : British Society for Genetic Medicine [Mone *et al.*, 2021]; CCMG : Canadian College of Medical Geneticists [Lazier *et al.*, 2022]; DI : déficience intellectuelle; ESHG : European Society of Human Genetics [Vears *et al.*, 2018]; GWS : séquençage pangénomique (de l'anglais *genome-wide sequencing*); HQO : Health Ontario [HQO, 2020; 2016]; PFMG : Plan France médecine génomique; RCOG : Royal College of Obstetricians and Gynaecologists [Mone *et al.*, 2021]; WES : séquençage de l'exome entier (de l'anglais *whole exome sequencing*).

^a Le séquençage pangénomique (ou GWS, de l'anglais *Genome-wide sequencing*) est un terme générique désignant le processus analytique employé pour déterminer la séquence de la plupart des gènes, voire de tous les gènes, ainsi que leur analyse associée, y compris l'interprétation des variants de séquence détectés, que ce soit par un large panel virtuel de gènes, un exome ou un génome entier [Lazier *et al.*, 2022].

^b Toute demande qui satisfait aux critères d'admissibilité établis pour le WES, sauf pour le diagnostic prénatal en cours de grossesse pour lequel le WES n'est pas actuellement disponible en Alberta [AHS, 2023].

- ^c Dans un contexte de consanguinité, l'analyse du probant seul (*singleton*) est préférable [HQO, 2016].
- ^d Dans le contexte d'une hérédité récessive, l'analyse de l'individu affecté et d'un parent non affecté OU de deux individus affectés est préférable [HQO, 2016].
- ^e Dans le contexte d'une condition clairement liée au chromosome X, l'analyse du probant seul (*singleton*) avec filtrage des variants liés à l'X est préférable [HQO, 2016].
- ^f Selon le HQO, si une mutation du génome mitochondrial est suspectée, le génome mitochondrial du probant doit être analysé directement en employant des approches alternatives plus sensibles (p. ex. SNG de l'ADNmt) [HQO, 2016].
- ^g À l'exception des enfants adoptés, d'un ou de parents décédés ou de couples mono/homoparentaux pour lesquels une analyse en solo ou en duo pourra être réalisée [PFMG, 2019].
- ^h Pour les maladies familiales rares ou les formes familiales de cancer, jusqu'à 4 individus peuvent être prélevés. Pour les formes autosomiques dominantes, le prélèvement de 4 individus est nécessaire (il est préférable que 4 individus soient atteints) [PFMG, 2019].

2.2.2 Contextes cliniques pour lesquels d'autres approches analytiques devraient être considérées

Parmi les contextes pour lesquels l'analyse pangénomique en trio parents-enfant n'est pas l'approche à privilégier selon certaines sociétés savantes figurent, entre autres, la consanguinité, les suspicions d'une condition génétique dont la transmission dans une famille apparaît liée au chromosome X, est suspectée d'être associée à une mutation du génome mitochondrial (ADNmt) ainsi que les conditions faiblement hétérogènes pour lesquelles des analyses ciblées⁷ sont recommandées [PFMG, 2019; Vears *et al.*, 2018; HQO, 2016].

Selon le groupe de travail sur l'utilisation du séquençage pangénomique pour les maladies génétiques rares non diagnostiquées en Ontario, l'analyse en trio n'est pas l'approche à privilégier dans les contextes de consanguinité ou d'antécédents familiaux d'une condition similaire à celle observée chez le probant [HQO, 2016], notamment parce que ces conditions ne sont généralement pas associées à des variants *de novo* [Clark *et al.*, 2018; HQO, 2016]. Par ailleurs, les individus consanguins présentent un risque accru de maladies autosomiques récessives compte tenu de leurs ancêtres communs. Les risques de présenter des variants homozygotes sont donc élevés et il peut être difficile de distinguer les variants responsables de la maladie de ceux présents en raison de la consanguinité, ce qui peut compliquer l'interprétation des résultats. Par ailleurs, le filtrage des variants parentaux risquerait de soustraire des variants potentiellement pathogènes [Monaghan *et al.*, 2020].

Dans le contexte d'une maladie familiale rare, les données de phénotypage détaillées (*deep phenotyping*) couplées à celles du séquençage de l'exome de plusieurs membres de la famille qui sont atteints de la maladie permettent une analyse précise de la ségrégation et aident à déterminer les modes complexes d'hérédité [Wortmann *et al.*, 2022]. Si une hérédité récessive est suspectée, l'analyse de l'individu atteint et d'un parent non atteint (analyse en duo) ou de deux individus atteints est préférable selon le groupe de travail de l'Ontario [HQO, 2016]. Si une hérédité dominante est présumée, l'analyse simultanée du membre de la famille le plus éloigné qui est atteint de la condition devrait être envisagée, si disponible, puisque l'analyse de cas supplémentaires peut réduire de manière significative le nombre de variants hétérozygotes potentiellement délétères [HQO, 2016]. À titre d'exemple, en France, pour les maladies rares suspectées de forme autosomique dominante, le prélèvement chez quatre individus atteints est recommandé [PFMG, 2019]. Toutefois, selon les données contextuelles, il existe plusieurs obstacles pratiques à cette approche, dont la dispersion géographique des apparentés atteints qui rend difficile l'obtention des échantillons. Ainsi, selon certains experts, l'analyse en trio ou les approches séquentielles ne devraient pas être systématiquement exclues dans ces contextes.

⁷ À noter que les critères et principes permettant de guider le choix entre le SNG ciblé d'un nombre limité de gènes et le SNG pangénomique (WES et WGS) font l'objet d'un autre rapport de l'INESSS (en cours de réalisation).

Finalement, selon le groupe de travail sur l'utilisation du séquençage pangénomique pour les maladies génétiques rares non diagnostiquées en Ontario, l'analyse du probant seul avec filtrage des variants liés à l'X est préférable dans le contexte d'une condition de transmission clairement liée au chromosome X [HQO, 2016]. Selon ce même groupe de travail, dans le contexte d'une mutation du génome mitochondrial présumée, l'ADNmt du probant devrait être analysé directement en employant des approches plus sensibles (p. ex. séquençage de l'ADNmt) [HQO, 2016]. Il est toutefois à noter que le séquençage du génome entier (WGS) procure généralement une bonne couverture de l'ADNmt et peut être une option à retenir si l'analyse simultanée des gènes nucléaires est d'intérêt en fonction du phénotype du patient.

En bref

L'analyse pangénomique en trio parents-enfant est généralement recommandée dans le contexte d'une maladie génétique rare et sporadique, sans antécédents familiaux pour le phénotype observé ou fréquemment causée par des variants *de novo*, et pour laquelle de nombreux gènes sont potentiellement responsables (p. ex. retard de développement, déficience intellectuelle, anomalies congénitales fœtales ou postnatales, maladies génétiques rares non diagnostiquées).

Dans le contexte où les deux parents ne seraient pas disponibles, l'analyse en duo ou en solo devrait être proposée.

À noter qu'il existe des contextes cliniques pour lesquels l'analyse du cas index en solo, en duo ou de concert avec un ou plusieurs membres atteints d'une même famille est préférable selon certaines sociétés savantes, dont les contextes suivants :

- consanguinité – l'analyse en solo est préférable;
- condition clairement liée à l'X – l'analyse en solo avec filtrage des variants liés à l'X est préférable;
- maladie suspectée d'être associée à une mutation du génome mitochondrial – l'analyse de l'ADNmt du probant est recommandée;
- conditions héréditaires autosomiques récessives ou dominantes – l'analyse de plusieurs membres atteints, lorsque disponibles, est généralement recommandée.

Ainsi, les analyses génétiques doivent toujours être effectuées sur la personne atteinte (proband) et une discussion avec le laboratoire clinique ou le généticien médical doit être tenue afin de déterminer si d'autres membres de la famille, atteints ou non, devraient être soumis simultanément à l'analyse.

2.3 Recommandations relatives au consentement, à l'interprétation et à la divulgation des données de séquençage pangénomique en trio parents-enfant

2.3.1 Consentement et usage des séquences parentales dans l'analyse en trio

Pour les analyses de séquençage en trio parents-enfant ou qui concernent plusieurs membres de la famille, les formulaires de consentement et de demande d'analyse doivent spécifier comment les données des parents ou des membres de la famille seront employées et rapportées. Par exemple, pour les analyses en trio parents-enfant, les formulaires doivent préciser si les données parentales seront analysées exclusivement dans le contexte du probant ou si des variants présents exclusivement chez les parents pourraient être recherchés et rapportés [Austin-Tse *et al.*, 2022].

2.3.2 Recherche et divulgation des découvertes secondaires ou fortuites

Selon les stratégies de filtrage des variants préconisées, des variants pathogènes ou probablement pathogènes non liés à l'indication principale de l'analyse peuvent être repérés par hasard (découvertes fortuites) ou intentionnellement à l'aide d'une liste de gènes exploitables dans l'intention de signaler des variants *actionnables*⁸ non liés à l'indication primaire (découvertes secondaires).

L'analyse en trio parents-enfant est généralement telle que les variants analysés chez les parents ne seront que ceux détectés chez l'enfant ou le fœtus s'il s'agit d'une analyse prénatale [Lazier *et al.*, 2022]. En effet, le génome du cas index est comparé aux génomes parentaux qui sont considérés comme les génomes de référence [Blackburn *et al.*, 2020], et il est généralement recommandé de rechercher uniquement les variants pathogènes dans les gènes associés au phénotype du probant [Lazier *et al.*, 2022; Souche *et al.*, 2022; Blackburn *et al.*, 2020]. Aussi, les analyses en trio qui visent l'identification de variants *de novo* chez la progéniture réduisent significativement les risques de découvertes non sollicitées [Souche *et al.*, 2022]. Ainsi, les découvertes fortuites ne seront examinées chez les parents que lorsqu'elles seront détectées pour la première fois chez le probant, à moins qu'elles ne soient activement recherchées comme résultats secondaires dans les échantillons parentaux [Lazier *et al.*, 2022]. L'option d'analyser d'autres gènes pour la recherche de résultats secondaires dépend de la politique locale [Souche *et al.*, 2022; Kalia *et al.*, 2017; Matthijs *et al.*, 2016; Hegde *et al.*, 2015] et doit généralement être incluse dans le processus du conseil génétique et du consentement [Hegde *et al.*, 2015].

Ainsi, selon les stratégies de filtrage des variants préconisées, le séquençage parental peut générer des découvertes secondaires ou fortuites, ce qui nécessite une réflexion relativement à la manière dont celles-ci seront gérées. Il existe également un risque de découvrir une relation parentale non biologique ou une consanguinité non divulguée

⁸ Voir [Glossaire](#).

[Blackburn *et al.*, 2020; Monaghan *et al.*, 2020]. EuroGentest précise que les laboratoires doivent avoir un protocole clairement défini pour traiter les résultats non sollicités avant d'implanter les analyses en contexte clinique [Souche *et al.*, 2022].

2.3.3 Divulgence des résultats parentaux dans le rapport du probant

Selon le CCMG, dans les cas où des échantillons parentaux sont analysés pour aider à interpréter les données d'un enfant, les laboratoires doivent établir et appliquer une politique indiquant si des rapports individuels pour chacun des parents seront produits et quel type d'information sera divulguée [Boycott *et al.*, 2015]. Par ailleurs, le groupe de travail sur l'utilisation du séquençage pangénomique dans le cas des maladies génétiques rares non diagnostiquées en Ontario spécifie que des rapports séparés pour les échantillons des parents dans l'analyse en trio ne seront pas générés et que les échantillons ne seront pas analysés individuellement pour les résultats secondaires [HQO, 2016]. À noter qu'une découverte secondaire ou fortuite chez un parent qui a consenti à la divulgation de tels résultats peut être rapportée.

Selon l'ACMG, lorsque d'autres membres de la famille sont soumis à un test pour aider à l'interprétation des variants trouvés chez le probant, seule la quantité minimale d'information requise pour interpréter les variants et se conformer aux réglementations doit être fournie dans le rapport du probant. Les noms spécifiques et les descriptions phénotypiques détaillées doivent être évités [Rehder *et al.*, 2021]. Des déclarations génériques appropriées des résultats parentaux peuvent préciser, à titre d'exemple, que « *les études parentales démontrent que les variants se trouvent sur des copies distinctes du gène, avec une copie héritée de chaque parent* ». Des exemples de rapports proposant d'autres formulations appropriées sont inclus dans le matériel supplémentaire des normes techniques des laboratoires cliniques publiées par l'ACMG [Rehder *et al.*, 2021].

En bref

Pour les analyses de séquençage en trio parents-enfant ou qui concernent plusieurs membres de la famille, il est généralement recommandé de :

- rechercher uniquement les variants pathogènes dans les gènes associés au phénotype du probant;
- spécifier comment les données des parents ou des membres de la famille seront utilisées;
- spécifier si des rapports individuels des résultats des parents seront produits et quel type d'information sera divulguée.

3 RÉSULTATS – DIMENSION ÉCONOMIQUE

Du point de vue économique, les analyses réalisées dans le cadre de cette évaluation portent, d'une part, sur une revue rapide de la littérature et, d'autre part, sur une analyse partielle de l'impact budgétaire. Une analyse critique des études économiques relevées, notamment quant à la transférabilité des résultats au contexte québécois, a été réalisée. Il est à noter qu'étant donné le mandat reçu du MSSS aucune modélisation de l'efficacité n'a été effectuée par l'INESSS. Enfin, une lecture des différents enjeux qui pourraient avoir une incidence sur la portée des conclusions formulées sur l'aspect économique est également présentée.

3.1 Revue de la documentation scientifique

3.1.1 Recherche de littérature

La recherche de la littérature sur l'efficacité du séquençage pangénomique en trio a permis de sélectionner neuf études pertinentes [Lavelle *et al.*, 2022; Crawford *et al.*, 2021; HQO, 2020; Kodabuckus *et al.*, 2020; Tan *et al.*, 2019; Dragojlovic *et al.*, 2018; Palmer *et al.*, 2018; Vissers *et al.*, 2017; Monroe *et al.*, 2016]. Celles-ci ciblaient plusieurs conditions telles que les anomalies congénitales, la déficience intellectuelle, le retard de développement, les maladies mitochondriales, les troubles neurologiques et neurodéveloppementaux. Sept études ont évalué l'efficacité chez la population pédiatrique [Lavelle *et al.*, 2022; Crawford *et al.*, 2021; Tan *et al.*, 2019; Dragojlovic *et al.*, 2018; Palmer *et al.*, 2018; Vissers *et al.*, 2017; Monroe *et al.*, 2016], une seule étude incluait à la fois des enfants et des adultes [HQO, 2020] et une autre concernait le contexte prénatal [Kodabuckus *et al.*, 2020]. Deux études proviennent du Canada (Ontario et Colombie-Britannique) [HQO, 2020; Dragojlovic *et al.*, 2018], deux des États-Unis [Lavelle *et al.*, 2022; Crawford *et al.*, 2021], deux des Pays-Bas [Vissers *et al.*, 2017; Monroe *et al.*, 2016], deux de l'Australie [Tan *et al.*, 2019; Palmer *et al.*, 2018] et une du Royaume-Uni [Kodabuckus *et al.*, 2020]. Sept sont des analyses coût-efficacité [HQO, 2020; Kodabuckus *et al.*, 2020; Tan *et al.*, 2019; Dragojlovic *et al.*, 2018; Palmer *et al.*, 2018; Vissers *et al.*, 2017; Monroe *et al.*, 2016], dont six qui ont employé des données sur les coûts et le rendement diagnostique recueillies directement à partir d'études de cohortes prospectives ou rétrospectives. Ces dernières ont été réalisées selon une perspective de payeur de soins de santé et incluaient des coûts directs, notamment ceux des tests, des procédures diagnostiques autres ainsi que des consultations et de conseils génétiques. Deux études sont des analyses coût-utilité [Lavelle *et al.*, 2022; Crawford *et al.*, 2021], dont l'une est réalisée selon la perspective du payeur de soins et l'autre selon la perspective sociétale. Ces études ont utilisé un modèle décisionnel analytique hybride (arbre décisionnel et Markov).

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

3.1.2 Résultats des études

L'analyse des études économiques suggère que le séquençage pangénomique en trio parents-enfant en génétique constitutionnelle serait globalement plus efficace dans les contextes évalués. En effet, l'usage du séquençage en trio en première ou en deuxième intention, c.-à-d. à la suite des tests de diagnostic standards⁹, permettrait de réduire les coûts et d'améliorer les rendements diagnostiques ou de gagner des années de vie pondérées par la qualité (QALY) par rapport au séquençage en solo ou aux tests standards.

Les résultats des sept études sur le coût-efficacité [HQO, 2020; Kodabuckus *et al.*, 2020; Tan *et al.*, 2019; Dragojlovic *et al.*, 2018; Palmer *et al.*, 2018; Vissers *et al.*, 2017; Monroe *et al.*, 2016] démontrent que le ratio coût-efficacité incrémental (RCEI) varie de dominant¹⁰ à 46 900 CAD de 2023 par diagnostic additionnel comparativement au séquençage en solo ou aux tests standards. Quant aux deux analyses de coût-utilité [Lavelle *et al.*, 2022; Crawford *et al.*, 2021], le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) varie de dominant à 26 800 CAD/QALY gagné. Cependant, il faut noter que, selon Lavelle et ses collaborateurs [2022], le séquençage du génome en trio en cas de maladies rares non diagnostiquées serait une stratégie efficace seulement pour les enfants de moins de 1 an. Comparativement aux tests de diagnostic standards, le RCUI serait de 18 877 USD ou 26 795 CAD de 2023. Pour tous les enfants de 1 an à 18 ans, le séquençage du génome en trio serait inefficace aux seuils de 50 000 ou de 100 000 CAD/QALY. Pour cette population, le RCUI par rapport aux tests standards varie entre 119 705 USD et 490 047 USD ou 169 914 CAD et 695 590 CAD de 2023 par QALY gagné.

Bien que seulement six des neuf études retenues aient réalisé des analyses de sensibilité probabilistes, les résultats sont demeurés robustes lorsque les paramètres et les hypothèses clés ont été modifiés [Lavelle *et al.*, 2022; Crawford *et al.*, 2021; HQO, 2020; Kodabuckus *et al.*, 2020; Tan *et al.*, 2019; Palmer *et al.*, 2018].

3.1.3 Limites et faiblesse des études

Même si la qualité des études retenues a été jugée globalement bonne, la limite principale des études sélectionnées concerne la validité externe, c'est-à-dire la généralisation et la transférabilité des résultats au contexte clinique québécois (voir l'annexe F du document *Annexes complémentaires*). En effet, certains paramètres importants ainsi que des coûts associés aux tests, au diagnostic, à la prise en charge à la suite d'un diagnostic positif ainsi qu'au suivi varient de façon significative d'un système de santé à l'autre et pourraient être différents de ceux du contexte québécois. C'était le cas, par exemple, des tests standards et des stratégies de séquençage qui variaient

⁹ En génétique constitutionnelle, les tests de diagnostic standards peuvent comprendre, entre autres, le caryotype, la micropuce chromosomique ou CMA (de l'anglais *chromosomal microarray*), les panels de gènes ciblés et les techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN). Ils peuvent varier en fonction du contexte clinique, du phénotype du patient et des types de variants recherchés.

¹⁰ L'analyse en trio constitue une option comportant un coût moindre, pour des bénéfices cliniques équivalents ou supérieurs à ceux de l'analyse en solo ou elle constitue une option comportant un coût équivalent, pour des bénéfices cliniques supérieurs à ceux de l'analyse en solo.

d'une étude à l'autre. Il en est de même des différentes trajectoires de diagnostic et des indications pour lesquelles l'analyse en trio serait prescrite dans la pratique clinique québécoise.

En bref

La revue de la littérature économique suggère que le séquençage pangénomique en trio parents-enfant serait globalement plus efficient qu'en solo, qu'il soit employé en première ou en deuxième intention dans les contextes évalués suivants :

- déficience intellectuelle et retard inexpliqué du développement;
- maladies mitochondriales;
- diagnostic prénatal en présence d'anomalies congénitales multiples;
- troubles neurologiques dont on suspecte être d'origine génétique;
- maladies rares non diagnostiquées chez l'enfant.

La généralisation et la transférabilité des résultats au contexte clinique québécois sont incertaines.

3.2 Impact budgétaire

Une analyse visant à évaluer l'incidence budgétaire de l'implantation du séquençage de l'exome en trio par rapport à l'exome en solo a été réalisée par l'INESSS. Celle-ci porte spécifiquement sur l'analyse des gènes associés à la déficience intellectuelle et au retard global de développement (DI/RGD). Ces conditions ont été choisies étant donné qu'elles sont fortement hétérogènes, souvent causées par des variants *de novo* et pour lesquelles le séquençage de l'exome, du génome ou de très grands panels est recommandé par plusieurs sociétés savantes.

L'analyse de l'impact budgétaire prend en considération les coûts liés au séquençage de nouvelle génération de l'exome pour les gènes associés à la DI/RGD. Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de 3 ans selon la perspective du système de soins de santé québécois. Cette analyse présente le différentiel de coûts entre les deux scénarios suivants ([tableau 5](#)) :

- 1) Le séquençage de l'exome est réalisé en solo;
- 2) Le séquençage de l'exome est réalisé en trio.

L'information qui a permis d'effectuer l'analyse d'impact budgétaire a été obtenue de diverses sources, y compris la consultation d'experts impliqués dans la prise en charge de patients atteints de DI/RGD. Les principales hypothèses émises pour les fins de l'analyse sont étayées ci-dessous :

- Selon l'état des connaissances publié par l'INESSS en 2023¹¹, il est anticipé qu'environ 1 000 analyses de séquençage de l'exome en solo associées à la DI/RGD seraient réalisées annuellement.
- Considérant que l'analyse en trio est généralement réalisée pour des conditions pour lesquelles il n'y a pas d'antécédents familiaux pour le phénotype observé ou qui est fréquemment causé par des mutations *de novo*, les tests en cascades chez la fratrie n'ont pas été retenus;
- Selon l'avis d'experts, l'analyse en trio parents-enfant serait réalisée chez environ 80 % des patients (de 70 % à 90 %), ce qui facilite l'interprétation des variants *de novo* chez le probant. Pour la proportion de patients restants, il a été considéré que l'analyse serait effectuée en solo.
- La valeur pondérée du séquençage du panel de gènes DI/RGD est estimée à 626 \$ (408 \$ pour la technique et 218 \$ pour l'interprétation) lorsque l'analyse est réalisée en solo alors qu'elle est de 1 442 \$ (1 224 \$ pour la technique et 218 \$ pour l'interprétation) lorsqu'elle est effectuée en trio.

Tableau 5 Impact budgétaire de l'introduction du séquençage en trio pour les gènes associés à la déficience intellectuelle et au retard global de développement

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario : Analyse en solo				
Nombre d'analyses	956,0	956,0	956,0	2 868
Coûts	598 456 \$	598 456 \$	598 456 \$	1 795 368 \$
Scénario : Analyse en trio				
Nombre d'analyses en solo	191	191	191	574
Coûts	119 691 \$	119 691 \$	119 691 \$	359 074 \$
Nombre d'analyses en trio	765	765	765	2294
Coûts	1 102 842 \$	1 102 842 \$	1 102 842 \$	3 308 525 \$
Impact brut (coûts totaux)	1 222 533 \$	1 222 533 \$	1 222 533 \$	3 667 598 \$
Impact net [*]	624 077 \$	624 077 \$	624 077 \$	1 872 230 \$
Analyses de sensibilité [†]	Sur 3 ans, coûts les plus faibles			1 370 880 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés			3 304 800 \$

* L'impact net correspond au différentiel du scénario « Analyses en trio » et du scénario « Analyses en solo ».

† Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour, notamment, évaluer l'impact d'une variation de 800 à 1 500 du nombre d'analyses et de 70 % à 90 % de la proportion des analyses en trio.

¹¹ INESSS : [État des connaissances – Panels de la déficience intellectuelle et du retard global du développement par séquençage de nouvelle génération \(inesss.qc.ca\)](https://www.inesss.qc.ca/fr/etats-des-connaissances-panels-de-la-deficience-intellectuelle-et-du-retard-global-du-developpement-par-sequencage-de-nouvelle-generation).

Ainsi, selon les hypothèses retenues, la réalisation du séquençage de l'exome en trio et l'analyse des gènes associés à la déficience intellectuelle et au retard global de développement pourraient augmenter les dépenses de 1,9 M\$ au cours des trois premières années. La variation de la proportion des séquençages en trio et de la population cible pourrait faire varier l'impact budgétaire entre 1,4 M\$ et 3,3 M\$.

3.3 Enjeux économiques

L'INESSS n'est pas en mesure de statuer sur l'efficacité du séquençage pangénomique en trio parents-enfant en génétique constitutionnelle. Néanmoins, bien qu'aucune évaluation économique n'ait été effectuée en contexte québécois, les résultats issus d'évaluations réalisées dans d'autres systèmes de santé laissent présager que le séquençage pangénomique en trio réalisé en première ou en deuxième intention serait vraisemblablement efficace dans les contextes évalués.

Par ailleurs, en raison de la difficulté d'évaluer avec certitude le nombre d'analyses en trio anticipées compte tenu de la variété des conditions cliniques pour lesquelles le séquençage en trio serait réalisé, l'impact budgétaire demeure incertain. En effet, notre analyse d'impact budgétaire cible la déficience intellectuelle et le retard global de développement pour lesquels le séquençage en trio fait consensus. Selon la littérature et les experts consultés, d'autres conditions telles que les myopathies chez les enfants, l'épilepsie, les déficits immunitaires et les syndromes polymalformatifs, entre autres, pourraient être ajoutées.

DISCUSSION

Selon la littérature de synthèse et les principales sociétés savantes consultées, l'analyse pangénomique en trio parents-enfant est recommandée dans le contexte d'une maladie génétique rare et sporadique, sans antécédents familiaux pour le phénotype observé ou fréquemment causée par des variants *de novo*, et pour laquelle de nombreux gènes sont potentiellement responsables.

Dans ce contexte, l'analyse en trio est jugée supérieure à l'analyse en *solo* parce qu'elle réduit le nombre de résultats incertains qui doivent être examinés, notamment en excluant les variants familiaux probablement bénins. Elle augmente la fiabilité de l'appel des variants, permet de déterminer le statut de porteur des parents et le phasage immédiat des altérations d'intérêt, en plus de faciliter grandement l'identification des mutations *de novo*.

Lorsque les prélèvements parentaux sont obtenus en même temps que celui de l'enfant, l'analyse en trio favorise le retour des résultats dans un délai cliniquement utile, ce qui est particulièrement important pour les conditions médicales urgentes – p. ex. grossesse en cours, soins intensifs néonataux ou pédiatriques.

L'analyse en trio augmente toutefois la charge associée au consentement, au conseil génétique, au stockage des données de séquençage et peut occasionner des retards associés à l'obtention des échantillons parentaux. Il existe également un certain risque lié aux découvertes secondaires ou fortuites chez les parents en fonction du type de filtrage des variants préconisé, et de révéler une non-paternité ou une consanguinité non divulguée.

L'analyse des études économiques suggère que le séquençage pangénomique en trio parents-enfant en génétique constitutionnelle serait vraisemblablement plus efficient, qu'il soit utilisé en première ou en deuxième intention. Cependant, étant donné qu'aucune de ces études n'a été réalisée au Québec, la généralisation et la transférabilité des résultats de ces études au contexte clinique québécois sont incertaines. Compte tenu de la variété des conditions cliniques pour lesquelles le séquençage en trio serait proposé, l'incidence budgétaire demeure sous-estimée. Mais, étant donné que ces analyses sont réalisées dans les centres désignés selon l'avis de la génétique médicale, cela devrait assurer la pertinence des demandes d'analyses et permettre d'éviter des variations importantes des volumes de ces analyses.

Il est à noter que cet état des connaissances comporte toutefois des limites méthodologiques. Il est principalement basé sur une revue rapide de la littérature scientifique de synthèse, n'inclut pas les savoirs expérimentiels d'un comité consultatif et n'a pas fait l'objet d'une lecture externe. Les critères et principes proposés dans ce rapport ne constituent donc pas une liste exhaustive, mais un sommaire des principaux éléments à considérer au moment de déterminer si une analyse par SNG devrait être effectuée en trio parents-enfant.

Par ailleurs, dans le cadre du présent mandat, aucune modélisation économique n'a été réalisée et les résultats de revue de la littérature économique provenant d'autres systèmes de santé ne sont pas transférables au contexte québécois. Enfin, compte tenu de la variété des conditions cliniques pour lesquelles le séquençage en trio serait proposé, son incidence budgétaire demeure incertaine.

CONCLUSION

La réalisation du présent état des connaissances a permis de rassembler la littérature disponible et pertinente concernant les principes et critères permettant de guider le choix de procéder par une approche analytique en trio parents-enfant par rapport à une approche en solo dans le contexte du séquençage pangénomique pour établir le diagnostic moléculaire de maladies génétiques rares.

La littérature analysée a permis de répondre à l'objectif principal visé par ces travaux, soit d'informer le MSSS sur les meilleures pratiques d'utilisation des séquences parentales en diagnostic moléculaire. Finalement, les constats présentés dans ce rapport devraient permettre de soutenir les groupes de travail qui souhaitent développer des analyses pangénomiques et de déterminer dans quels contextes des analyses en trio parents-enfant devraient être proposées.

RÉFÉRENCES

- Acuna-Hidalgo R, Veltman JA, Hoischen A. New insights into the generation and role of de novo mutations in health and disease. *Genome Biol* 2016;17(1):241.
- Alberta Health Service (AHS). Whole Exome Sequencing Guidelines. Rev 1.01; 02 Jan 2023 éd. Edmonton, AL : AHS; 2023. Disponible à : <https://www.albertahealthservices.ca/assets/wf/lab/wf-lab-gls-whole-exome-sequencing-guidelines.pdf>.
- 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.
- Beaulieu CL, Majewski J, Schwartzentruber J, Samuels ME, Fernandez BA, Bernier FP, et al. FORGE Canada Consortium: outcomes of a 2-year national rare-disease gene-discovery project. *Am J Hum Genet* 2014;94(6):809-17.
- Blackburn L, Babb de Villiers C, Janus J, Johnson E, Kroese M. Clinical genome analysis evidence review. update 2020 éd. Cambridge, UK : PHG Foundation on behalf of NHS Scotland; 2020. Disponible à : <https://www.sglc.scot.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/08/Clinical-Genome-Analysis-Evidence-Review-2020-FINAL.pdf>.
- 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.
- Browning BL, Tian X, Zhou Y, Browning SR. Fast two-stage phasing of large-scale sequence data. *Am J Hum Genet* 2021;108(10):1880-90.
- Clark MM, Stark Z, Farnaes L, Tan TY, White SM, Dimmock D, Kingsmore SF. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected genetic diseases. *npj genom* 2018;3:16.
- Crawford SA, Gong CL, Yieh L, Randolph LM, Hay JW. Diagnosing newborns with suspected mitochondrial disorders: an economic evaluation comparing early exome sequencing to current typical care. *Genet Med* 2021;23(10):1854-63.
- Crochard-Lacour A et Leloir J. Introduction à la pharmacoéconomie. 1ère éd. Montréal, QC : Les Presses de l'Université de Montréal; 2000.
- Dragojlovic N, Elliott AM, Adam S, van Karnebeek C, Lehman A, Mwenifumbo JC, et al. The cost and diagnostic yield of exome sequencing for children with suspected genetic disorders: a benchmarking study. *Genet Med* 2018;20(9):1013-21.
- Farwell KD, Shahmirzadi L, El-Khechen D, Powis Z, Chao EC, Tippin Davis B, et al. Enhanced utility of family-centered diagnostic exome sequencing with inheritance model-based analysis: results from 500 unselected families with undiagnosed genetic conditions. *Genet Med* 2015;17(7):578-86.

- 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.
- Harrison MB, Légaré F, Graham ID, Fervers B. Adapting clinical practice guidelines to local context and assessing barriers to their use. *Cmaj* 2010;182(2):E78-84.
- Hegde M, Bale S, Bayrak-Toydemir P, Gibson J, Jeng LJ, Joseph L, et al. Reporting incidental findings in genomic scale clinical sequencing--a clinical laboratory perspective: a report of the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn* 2015;17(2):107-17.
- Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557.
- Health Quality Ontario (HQO). Genome-Wide Sequencing for Unexplained Developmental Disabilities or Multiple Congenital Anomalies: A Health Technology Assessment. Ontario Health Technology Assessment Series. Toronto, ON : HQO; 2020. Disponible à : <https://www.hqontario.ca/Portals/0/Documents/evidence/reports/hta-genome-wide-sequencing.pdf>.
- Health Quality Ontario (HQO). Use of Genome-Wide Sequencing for Undiagnosed Rare Genetic Diseases in Ontario. Toronto, ON : HQO; 2016. Disponible à : https://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/gtac/docs/gtac_report_use_of_gws_for_undiagnosed_rare_genetic_diseases.pdf.
- International Society for Prenatal Diagnosis (ISPD); Society for Maternal and Fetal Medicine (SMFM); Perinatal Quality Foundation (PQF). Joint Position Statement from the International Society for Prenatal Diagnosis (ISPD), the Society for Maternal Fetal Medicine (SMFM), and the Perinatal Quality Foundation (PQF) on the use of genome-wide sequencing for fetal diagnosis. *Prenat Diagn* 2018;38(1):6-9.
- Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, Chung WK, Eng C, Evans JP, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 2017;19(2):249-55.
- Kodabuckus SS, Quinlan-Jones E, McMullan DJ, Maher ER, Hurler ME, Barton PM, Kilby MD. Exome Sequencing for Prenatal Detection of Genetic Abnormalities in Fetal Ultrasound Anomalies: An Economic Evaluation. *Fetal Diagn Ther* 2020;47(7):554-64.
- Lavelle TA, Feng X, Keisler M, Cohen JT, Neumann PJ, Prichard D, et al. Cost-effectiveness of exome and genome sequencing for children with rare and undiagnosed conditions. *Genet Med* 2022;24(11):2415-7.
- Lazier J, Hartley T, Brock JA, Caluseriu O, Chitayat D, Laberge AM, et al. Clinical application of fetal genome-wide sequencing during pregnancy: position statement of the Canadian College of Medical Geneticists. *J Med Genet* 2022;59(10):931-7.

- Lee H, Deignan JL, Dorrani N, Strom SP, Kantarci S, Quintero-Rivera F, et al. Clinical exome sequencing for genetic identification of rare Mendelian disorders. *Jama* 2014;312(18):1880-7.
- Manickam K, McClain MR, Demmer LA, Biswas S, Kearney HM, Malinowski J, et al. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2021;23(11):2029-37.
- Matthijs G, Souche E, Alders M, Corveleyn A, Eck S, Feenstra I, et al. Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet* 2016;24(10):1515.
- Meng L, Pammi M, Saronwala A, Magoulas P, Ghazi AR, Vetrini F, et al. Use of Exome Sequencing for Infants in Intensive Care Units: Ascertainment of Severe Single-Gene Disorders and Effect on Medical Management. *Jama, Pediatr* 2017;171(12):e173438.
- Meyts I, Bosch B, Bolze A, Boisson B, Itan Y, Belkadi A, et al. Exome and genome sequencing for inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138(4):957-69.
- Monaghan KG, Leach NT, Pekarek D, Prasad P, Rose NC. The use of fetal exome sequencing in prenatal diagnosis: a points to consider document of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2020;22(4):675-80.
- Mone F, McMullan DJ, Williams D, Chitty LS, Maher ER, Kilby MD, et al. Evidence to Support the Clinical Utility of Prenatal Exome Sequencing in Evaluation of the Fetus with Congenital Anomalies. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2021;128(9):e39-e50.
- Monroe GR, Frederix GW, Savelberg SM, de Vries TI, Duran KJ, van der Smagt JJ, et al. Effectiveness of whole-exome sequencing and costs of the traditional diagnostic trajectory in children with intellectual disability. *Genet Med* 2016;18(9):949-56.
- Palmer EE, Schofield D, Shrestha R, Kandula T, Macintosh R, Lawson JA, et al. Integrating exome sequencing into a diagnostic pathway for epileptic encephalopathy: Evidence of clinical utility and cost effectiveness. *Mol Genet Genomic Med* 2018;6(2):186-99.
- Pauta M, Martinez-Portilla RJ, Borrell A. Diagnostic yield of exome sequencing in fetuses with multisystem malformations: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2022;59(6):715-22.
- Plan France Médecine Génomique (PFMG). Évolution de la notion de trio pour les préindications du PFMG2025. Note d'information. 20-11-2019 éd. France : Plan France médecine génomique 2025; 2019. Disponible à : <https://pfm2025.aviesan.fr/wp-content/uploads/2021/02/PFMG2025-Note-dinformation-TRIO.pdf>.

- Rego S, Dagan-Rosenfeld O, Zhou W, Sailani MR, Limcaoco P, Colbert E, et al. High-frequency actionable pathogenic exome variants in an average-risk cohort. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2018;4(6)
- Rehder C, Bean LJH, Bick D, Chao E, Chung W, Das S, et al. Next-generation sequencing for constitutional variants in the clinical laboratory, 2021 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2021;23(8):1399-415.
- Retterer K, Juusola J, Cho MT, Vitazka P, Millan F, Gibellini F, et al. Clinical application of whole-exome sequencing across clinical indications. *Genet Med* 2016;18(7):696-704.
- Revue d'Evidence-Based Medicine. Hétérogénéité dans les synthèses méthodiques et méta-analyses. Gent, Belgique : Minerva; 2023. Disponible à : <http://www.minerva-ebm.be/fr/article/563#L1>.
- Sawyer SL, Hartley T, Dymont DA, Beaulieu CL, Schwartzentruber J, Smith A, et al. Utility of whole-exome sequencing for those near the end of the diagnostic odyssey: time to address gaps in care. *Clin Genet* 2016;89(3):275-84.
- Smedley D, Smith KR, Martin AT, Thomas EA, McDonagh EM, Cipriani V, et al. 100,000 genomes pilot on rare-disease diagnosis in health care - Preliminary report. *New England Journal of Medicine* 2021;385(20):1868-80.
- 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.
- Tan TY, Lunke S, Chong B, Phelan D, Fanjul-Fernandez M, Marum JE, et al. A head-to-head evaluation of the diagnostic efficacy and costs of trio versus singleton exome sequencing analysis. *Eur J Hum Genet* 2019;27(12):1791-9.
- Vears DF, Senecal 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.
- Vissers L, van Nimwegen KJM, Schieving JH, Kamsteeg EJ, Kleefstra T, Yntema HG, et al. A clinical utility study of exome sequencing versus conventional genetic testing in pediatric neurology. *Genet Med* 2017;19(9):1055-63.
- Wortmann SB, Oud MM, Alders M, Coene KLM, van der Crabben SN, Feichtinger RG, et al. How to proceed after "negative" exome: A review on genetic diagnostics, limitations, challenges, and emerging new multiomics techniques. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2022;45(4):663-81.
- Zhang Q, Qin Z, Yi S, Wei H, Zhou XZ, Su J. Clinical application of whole-exome sequencing: A retrospective, single-center study. *Experimental Ther* 2021;22(1):753.

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

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

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

inesss.qc.ca

