

Panels des maladies cardiovasculaires  
héréditaires par séquençage de  
nouvelle génération

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

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

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





# Panels des maladies cardiovasculaires héréditaires par séquençage de nouvelle génération

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

## *Rédaction*

Catherine Gravel  
Simon Bélanger

## *Collaboration*

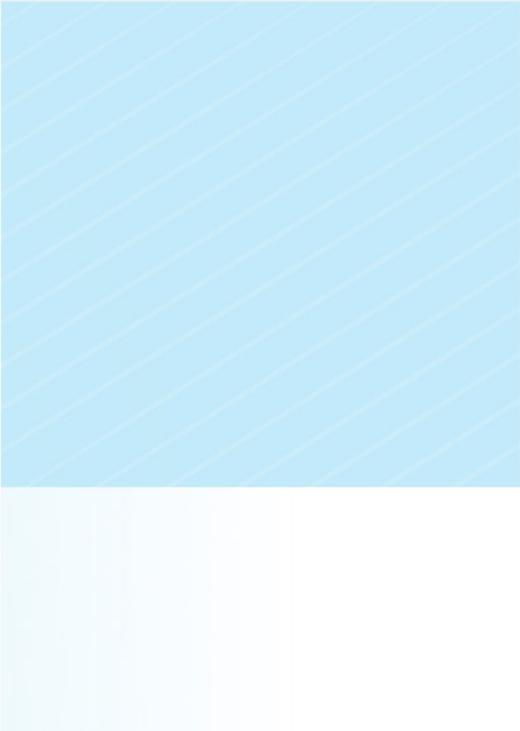
Sylvie Arbour  
Phuong Hua  
Yannick Auclair

## *Coordination scientifique*

Éric Potvin  
Cédric Jehanno

## *Direction*

Sylvie Bouchard





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

### **Membres de l'équipe de projet**

#### **Auteurs et auteurs principaux**

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

#### **Repérage d'information scientifique**

Renaud Lussier, M.S.I.

#### **Collaboratrices et collaborateur internes**

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

#### **Soutien administratif**

Christine Lemire

#### **Coordonnateurs scientifiques**

Éric Potvin, Ph. D.  
Cédric Jehanno, M. Sc., M.B.A. (jusqu'au 17 février 2022)

#### **Directrice**

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

---

### **Équipe de l'édition**

Denis Santerre  
Hélène St-Hilaire  
Nathalie Vanier

**Sous la coordination de**  
Renée Latulippe, M.A.

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

---

### **Dépôt légal**

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2022  
Bibliothèque et Archives Canada, 2022  
ISBN 978-2-550-92206-3 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2022

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Panels des maladies cardiovasculaires héréditaires par séquençage de nouvelle génération – Rapport d'évaluation sur le rapatriement d'analyses réalisées hors Québec. État de connaissances rédigé par Catherine Gravel et Simon Bélanger. Québec, Qc : INESSS; 2022. 30 p.

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

## Comité consultatif

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

**D<sup>re</sup> Valérie Désilets**, médecin généticienne et obstétricienne-gynécologue, CIUSSS de l'Estrie – CHUS, présidente de l'Association des médecins généticiens du Québec

**M<sup>me</sup> Steffany Grondin**, conseillère en génétique certifiée, Institut de cardiologie de Montréal

**M<sup>me</sup> Josianne Leblanc**, conseillère en génétique certifiée, CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean

**D<sup>r</sup> François-Pierre Mongeon**, cardiologue, Institut de cardiologie de Montréal

**D<sup>r</sup> François Tournoux**, cardiologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

## Déclaration d'intérêts

Les conflits d'intérêts déclarés ont été jugés de « nuls » à « modérés » pour la majorité des experts et « élevés » pour l'un d'entre eux, notamment en raison de son lien d'emploi avec l'Institut de cardiologie de Montréal (ICM) qui est le laboratoire demandeur.

## Responsabilité

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

# TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	IV
SIGLES ET ACRONYMES.....	VII
1 MISE EN CONTEXTE ET MANDAT.....	1
2 MÉTHODOLOGIE.....	2
3 ANALYSE ÉVALUÉE.....	3
3.1 Demandeur et laboratoires désignés.....	3
3.2 Nom et objectif de l'analyse.....	3
3.3 Méthode analytique proposée.....	3
4 BRÈVE DESCRIPTION DE LA SITUATION ACTUELLE.....	4
5 CONTEXTE CLINIQUE.....	5
5.1 Brève description des maladies ciblées.....	5
5.2 Populations ciblées.....	5
5.2.1 Indications et critères cliniques proposés.....	5
5.2.2 Exclusions.....	6
5.3 Algorithmes cliniques proposés.....	7
6 VALIDITÉ CLINIQUE.....	11
6.1 Preuves fournies par le demandeur.....	11
6.2 Rendement diagnostique.....	11
7 UTILITÉ CLINIQUE.....	14
7.1 Perspective du demandeur.....	14
7.2 Recommandations et positions des sociétés savantes.....	14
7.2.1 Avis d'évaluation par l'INESSS.....	14
7.2.2 Autorités de santé et agences réglementaires.....	15
7.2.3 Collèges, ordres et associations professionnels.....	16
8 CONSIDÉRATIONS D'IMPLANTATION.....	18
8.1 Volet clinique.....	18
8.1.1 Populations ciblées.....	18
8.1.2 Algorithmes cliniques proposés – Arythmies / CMP.....	18
8.1.3 Algorithmes cliniques proposés – Aortopathies / apparentés d'aortopathie.....	19
8.2 Volet organisationnel.....	19
8.2.1 Gestion et prise en charge des variants de signification incertaine (VSI).....	19
8.2.2 Intégration des résultats et des données de séquençage obtenus par les laboratoires extérieurs.....	20
8.2.3 Ordonnance des panels et formation des prescripteurs.....	20
8.2.4 Volume et contrôle des demandes.....	21
8.2.5 Capacité d'analyse et temps de réponse.....	22
8.2.6 Modalité de transmission des rapports.....	22

8.3	Dimensions éthiques, sociales et juridiques .....	22
9	ANALYSE ÉCONOMIQUE .....	23
9.1	Revue de la documentation scientifique .....	23
9.1.1	Efficienc e du diagnostic moléculaire des arythmies héréditaires par SNG .....	23
9.1.2	Efficienc e du diagnostic moléculaire des cardiomyopathies héréditaires par SNG .....	24
9.2	Impact budgétaire.....	24
	CONCLUSION .....	27
	RÉFÉRENCES.....	28

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Maladies cardiovasculaires héréditaires, nombre de gènes actuellement inclus dans les sous-panels offerts au Québec et estimation du rendement diagnostique.....	13
Tableau 2	Impact budgétaire lié au déploiement provincial des panels de gènes associés aux maladies cardiovasculaires héréditaires et au rapatriement des envois hors Québec .....	26

# RÉSUMÉ

## Mise en contexte et mandat

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

À la demande du MSSS, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) réalise une appréciation rapide de la pertinence, des enjeux et, lorsque cela est opportun, des modalités optimales d'implantation associées au rapatriement de ces analyses, et ce, dans une perspective globale du système de santé québécois. Le présent rapport traite spécifiquement des panels de gènes par SNG destinés au diagnostic moléculaire des maladies cardiovasculaires héréditaires : cardiomyopathies, arythmies et aortopathies.

## Méthode

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

## Contextes cliniques et analyses proposées

Les maladies cardiovasculaires constituent un groupe de maladies très hétérogènes qui peuvent être acquises ou héréditaires. Les formes héréditaires incluent les cardiomyopathies, les arythmies et les aortopathies familiales. Le mode de transmission et la pénétrance varient selon le groupe phénotypique et le gène concerné. Ainsi, pour identifier ou confirmer l'étiologie génétique d'une maladie cardiovasculaire héréditaire (corrélation génotype / phénotype), le demandeur propose le déploiement d'une offre de service qui comprend 17 panels virtuels de gènes associés aux différents groupes

phénotypiques d'arythmies, cardiomyopathies et aortopathies héréditaires. Ces panels seront analysés à partir des données de séquençage de 445 gènes desquels un maximum de 97 seront rapportés dans le contexte des connaissances actuelles.

## **Validité et utilité clinique**

Le choix des gènes de l'offre provinciale de diagnostic moléculaire des maladies cardiovasculaires héréditaires a été effectué en s'appuyant notamment sur la littérature scientifique et sur des ressources largement reconnues telles que PanelApp (Genomics England, Royaume-Uni) et ClinGen (National Institutes of Health, États-Unis).

Sur la base des données locales préliminaires, le rendement diagnostique des analyses proposées serait d'environ 14 % pour les arythmies et de 22 % pour les cardiomyopathies héréditaires. Les données pour les aortopathies n'étaient pas disponibles au moment de la rédaction de ce rapport.

Outre la confirmation d'une étiologie génétique, l'identification d'un variant pathologique ou probablement pathologique permet d'évaluer le pronostic, de cibler le dépistage familial et d'adapter la prise en charge médicale des patients concernés. Chez les personnes atteintes de cardiomyopathie et d'arythmie importantes ou à risque connu d'arythmie, un défibrillateur automatique implantable peut être envisagé.

Quinze documents publiés par des sociétés savantes ont permis d'étayer l'utilité clinique de ces analyses moléculaires. On retient que les panels de gènes ou le séquençage de l'exome entier jouent un rôle important dans le diagnostic, la gestion et la surveillance des maladies cardiovasculaires héréditaires. Ce type d'analyse a notamment fait l'objet de recommandations favorables de remboursement public en Australie, en France et au Royaume-Uni.

## **Considérations d'implantation**

Les experts consultés et la littérature s'entendent sur le fait que les tests génétiques doivent être priorisés sur la base d'une combinaison de renseignements relatifs à la présentation clinique et aux antécédents familiaux. À cet égard, pour soutenir le déploiement de cette offre de service et le recours optimal à ces analyses, un algorithme clinique est présenté. Une consultation préalable en génétique médicale ou en cardiogénétique est recommandée afin d'évaluer la présence de critères cliniques et paracliniques et ainsi d'orienter le choix des analyses moléculaires. Étant donné que ce service est déjà offert aux patients de l'Institut de cardiologie de Montréal et que des modalités d'envoi hors Québec sont appliquées pour les patients des autres établissements, un impact sur le continuum de soins de ceux-ci ou une augmentation significative de la demande ne sont pas anticipés. À la lumière des consultations réalisées, l'offre de service apparaît globalement en accord avec les besoins.

Néanmoins, certaines suggestions relatives aux critères cliniques, aux libellés employés dans les algorithmes et à l'exhaustivité des analyses pour certaines conditions cardiovasculaires ont été proposées par les experts consultés. Par ailleurs, certains experts sont d'avis qu'il serait pertinent d'envisager l'ajout des gènes précédemment identifiés comme potentiellement associés à une condition cardiovasculaire héréditaire par les laboratoires externes, et ce, pour assurer une offre de service adaptée aux besoins des populations locales.

Lors des consultations, des préoccupations d'ordre plus générique et non spécifiquement applicables aux panels des maladies cardiovasculaires ont également été relevées. Certaines de ces préoccupations font référence aux processus de demande d'analyses et à la validation de leur pertinence, à la formation des prescripteurs, aux modalités de transmission des rapports, à l'accès au dossier médical du patient, à l'absence de politiques claires sur la gestion et la divulgation des variants de signification incertaine, à la réanalyse de ceux-ci et à la diffusion des rapports modifiés.

### **Analyse économique**

Deux rapports d'évaluation des technologies en santé dont les conclusions quant à l'analyse de l'efficacité semblent transférables au contexte québécois ont été repérés. Selon les auteurs, les panels d'arythmies héréditaires et de cardiomyopathies par SNG seraient efficaces par rapport aux soins usuels, mais ils soulignent le niveau d'incertitude important de ces résultats.

En ce qui concerne l'analyse d'impact budgétaire, selon les hypothèses retenues, le rapatriement de l'ensemble des analyses moléculaires par SNG pour le diagnostic des maladies cardiovasculaires héréditaires pourrait générer des économies de près de 1,2 M\$ sur trois ans afin de servir les patients de l'ensemble du Québec. Ces économies pourraient varier de près de 750 000 \$ à 1,8 M\$.

### **Conclusion**

Le présent rapport est fondé sur une revue rapide de la littérature scientifique et grise de même que sur la perspective d'experts. Il vise à outiller le MSSS dans sa décision de rapatrier les panels de gènes destinés au diagnostic moléculaire des maladies cardiovasculaires héréditaires. Dans le cadre du présent exercice, aucun enjeu important n'a été relevé, et l'information recueillie soutient la pertinence de rapatrier ces analyses. Toutefois, certaines préoccupations liées aux besoins des populations locales et à l'organisation des services entourant la réalisation de ces analyses au Québec ont été mises en lumière et devraient être explorées pour assurer une implantation optimale. Les conclusions sur les économies potentielles annoncées suggèrent également la prudence.

# SUMMARY

## Hereditary Cardiovascular diseases NGS Panel

Evaluation report on the repatriation of an analysis carried out outside of the province of Québec

### Background and mandate

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

At the MSSS's request, the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) is conducting a rapid assessment of the relevance of, the issues surrounding and, when appropriate, the optimal implementation mechanisms for the repatriation of these tests, from the overall perspective of Québec's healthcare system. The present report deals specifically with NGS gene panels for the molecular diagnosis of hereditary cardiovascular diseases: cardiomyopathies, arrhythmias and aortopathies.

### Method

The process included a rapid review of the scientific and grey literature regarding the clinical and economic aspects, a budget impact analysis, and consultations with Québec experts. Only documents containing synthesis data or recommendations concerning the use of an NGS test to diagnose hereditary cardiovascular diseases were retained. INESSS set up an advisory committee, whose members were invited to express their views on the different issues associated with the repatriation of the proposed tests. The final findings are based on the triangulation of the scientific data, the positions of the main learned societies consulted, and the contextual data and experiential knowledge gathered.

### Clinical contexts and proposed tests

Cardiovascular diseases are a very heterogeneous group of disorders that can be acquired or inherited. The hereditary forms include the familial cardiomyopathies, arrhythmias and aortopathies. The mode of transmission and penetrance vary according to the phenotypic group and the gene involved. Therefore, to identify or confirm the genetic etiology of a hereditary cardiovascular disease (genotype/phenotype correlation), the requester is proposing the rollout of an offer of service that includes 17 virtual panels of genes

associated with the different phenotypic groups of hereditary arrhythmias, cardiomyopathies and aortopathies. These panels will be analyzed using the sequencing data on 445 genes, of which a maximum of 97 will be reported on in the context of the current knowledge.

## **Validity and clinical utility**

The genes for the provincial offer of molecular diagnosis of hereditary cardiovascular diseases were chosen mainly on the basis of the scientific literature and widely recognized resources, such as PanelApp (Genomics England, UK) and ClinGen (National Institutes of Health, USA).

Based on preliminary local data, the diagnostic performance of the proposed tests is approximately 14% for hereditary arrhythmias and 22% for hereditary cardiomyopathies. Data for the aortopathies were not available at the time of writing.

In addition to confirming a genetic etiology, identifying a pathological or likely pathological variant enables one to assess the prognosis, target family screening and tailor the medical management of the patients concerned. In individuals with significant cardiomyopathy or arrhythmia or at known risk of arrhythmia, an implantable automatic defibrillator might be considered.

Fifteen learned society publications support the clinical utility of these molecular tests. It is recognized that gene panels and whole-exome sequencing play an important role in the diagnosis, management and monitoring of hereditary cardiovascular diseases. This type of testing has, in fact, received favourable public coverage recommendations in Australia, France and the United Kingdom.

## **Implementation considerations**

The experts consulted and the literature agree that genetic testing should be prioritized on the basis of a combination of clinical presentation and family history information. In this regard, to support the rollout of this offer of service and the optimal use of these tests, a clinical algorithm is presented. A prior medical genetics or cardiogenetics consultation is recommended in order to assess the presence of clinical and paraclinical criteria and guide the choice of molecular tests accordingly. Given that this service is already offered to patients at the Institut de cardiologie de Montréal and that procedures for sending specimens outside Québec are used for patients at other institutions, an impact on their continuum of care or a significant increase in demand is not anticipated. In light of the consultations held, the offer of service appears to be generally in line with the needs.

Nevertheless, certain suggestions regarding the clinical criteria, the wording used in the algorithms, and the thoroughness of the testing for certain cardiovascular conditions were offered by the experts consulted. In addition, some experts felt that it would be useful to consider adding genes previously identified as being potentially associated with a hereditary cardiovascular condition by outside laboratories, in order to ensure an offer of service tailored to the needs of the local populations.

Also, concerns of a more generic nature that do not specifically pertain to cardiovascular disease panels were raised during the consultations. Some of these concerns were about the procedures for ordering tests, the validation of their appropriateness, the training of prescribers, reporting procedures, access to the patient's medical records, the lack of clear policies on the management and disclosure of variants of uncertain significance, retesting for these variants, and the dissemination of modified reports.

## **Economic analysis**

Two health technology assessment reports were identified whose conclusions regarding the cost-effectiveness analysis seem to be transferable to the Québec context. According to their authors, hereditary arrhythmia and cardiomyopathy NGS panels are more cost-effective than the usual care, but they mention the significant level of uncertainty in these results.

As for the budget impact analysis, depending on the assumptions made, repatriating all of the NGS molecular tests for the diagnosis of hereditary cardiovascular diseases could generate savings of close to \$1.2 million over 3 years for serving patients throughout Québec. These savings could range from around \$750,000 to \$1.8 million.

## **Conclusion**

This report is based on a rapid review of the scientific and grey literature and on the expert perspective. It is intended to assist the MSSS in its decision to repatriate the gene panels for the molecular diagnosis of hereditary cardiovascular diseases. In this exercise, no major issues were identified, and the information gathered supports the appropriateness of repatriating these tests. However, certain concerns pertaining to the needs of local populations and the organization of the services surrounding the execution of these tests in Québec were raised and should be explored to ensure optimal implementation. Also, the conclusions regarding the stated potential savings should be viewed with caution.

## SIGLES ET ACRONYMES

ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
AHA	American Heart Association
ANPGM	Association nationale des praticiens de génétique moléculaire
CCMG	Canadian College of Medical Geneticists
CHU	Centre hospitalier universitaire
CHUQ	Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval
CQGC	Centre québécois en génomique clinique
CSANZ	Cardiac Society of Australia and New Zealand
FDA	Food and Drug Administration
HFSA	Heart Failure Society of America
HRS	Heart Rhythm Society
ICM	Institut de cardiologie de Montréal
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (l'Institut)
MLPA	Multiplex Ligation-dependent probe amplification
MSAC	Medical Services Advisory Committee
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux (le Ministère)
NHS	National Health Service
QALY	Quality-adjusted life year
RCUI	Ratio coût-utilité incrémental
RQDM	Réseau québécois de diagnostic moléculaire
SNG	Séquençage de nouvelle génération
SOGC	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada
VSI	Variants de signification incertaine



# 1 MISE EN CONTEXTE ET MANDAT

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

À la demande du MSSS, l'INESSS réalise une appréciation rapide de la pertinence, des enjeux et, lorsque cela est opportun, des modalités optimales d'implantation associées au rapatriement de ces analyses, et ce, dans la perspective globale du système de santé québécois. Le présent rapport traite spécifiquement des panels de gènes par SNG destinés au diagnostic moléculaire des maladies cardiovasculaires héréditaires qui incluent les cardiomyopathies, les arythmies et les aortopathies.

## 2 MÉTHODOLOGIE

La démarche comprend une revue rapide de la documentation scientifique et grise pour les volets clinique et économique, une analyse d'impact budgétaire ainsi que des consultations auprès d'experts québécois. Seuls les documents présentant des données de synthèse ou des recommandations en lien avec l'utilisation d'un test par SNG pour établir le diagnostic moléculaire de maladies cardiovasculaires héréditaires ont été retenus. La sélection des documents et l'extraction de l'information pertinente ont été effectuées par une professionnelle scientifique. Une synthèse narrative des données extraites a été réalisée.

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

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

Pour plus d'information, la méthodologie d'évaluation est détaillée dans les *Annexes complémentaires* de ce rapport.

## 3 ANALYSE ÉVALUÉE

### 3.1 Demandeur et laboratoires désignés

La demande provient de l'Institut de cardiologie de Montréal (ICM). Selon la cartographie actuelle du RQDM, les laboratoires de l'ICM et du Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec – Université Laval ont été désignés pour réaliser ces analyses.

### 3.2 Nom et objectif de l'analyse

Les panels des maladies cardiovasculaires héréditaires (cardiomyopathies, arythmies et aortopathies) effectués par SNG ont pour objectifs d'identifier et de confirmer l'étiologie génétique d'une présentation clinique suggestive d'une maladie cardiovasculaire héréditaire (association génotype / phénotype).

### 3.3 Méthode analytique proposée

Il s'agit de 17 panels virtuels de gènes associés aux maladies cardiovasculaires qui seront analysés à partir des données de séquençage de 445 gènes desquels un maximum de 97 seront rapportés dans le contexte des connaissances actuelles en cardiogénétique<sup>1</sup>. Le séquençage sera effectué à l'ICM sur un appareil NextSeq2000 (Illumina<sup>MC</sup>) à partir de l'ADN extrait du sang total ou d'échantillons tissulaires.

Pour plus d'information sur le caractère rationnel du choix des gènes séquencés et de ceux qui seront rapportés, voir la [section 6.1](#) *Validité clinique – Preuves fournies par le demandeur*.

---

<sup>1</sup> Information obtenue de M. Benjamin Neveu et M<sup>me</sup> Julie Amyot, biochimistes cliniques responsables du service de séquençage à l'ICM, en date du 10 septembre 2021 (visioconférence).

## 4 BRÈVE DESCRIPTION DE LA SITUATION ACTUELLE

Les maladies cardiovasculaires héréditaires constituent un groupe de maladies hétérogène auquel est associée une forte demande de tests génétiques effectués hors Québec. Selon les données du Ministère, 1 027 analyses ont été réalisées à l'extérieur du Québec pour la période 2019-2020, totalisant un coût de près de 1,2 M\$. Or, l'analyse moléculaire pour établir le diagnostic de ces maladies peut aussi être effectuée à l'Institut de cardiologie de Montréal. Pour la période 2018-2019, celui-ci a réalisé 1 019 analyses pour répondre aux besoins des patients.

Actuellement, 17 codes d'analyse couvrant l'ensemble des panels de cardiogénétique ici proposés ont été ajoutés à la version 2019-2020 du *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé *Répertoire*). Plusieurs des gènes étaient d'ailleurs couverts par séquençage Sanger monogénique ou par panels restreints dans des versions antérieures du *Répertoire*.

Ces analyses locales sont actuellement effectuées sur un appareil de moyen débit (MiSeq, Illumina<sup>MC</sup>), et la migration vers un appareil à haut débit (NextSeq2000) est en cours. Ce rehaussement technologique permettra à l'ICM de répondre à la majorité des demandes provinciales et ainsi d'assurer le rapatriement des analyses de cardiogénétique effectuées hors Québec.

## 5 CONTEXTE CLINIQUE

### 5.1 Brève description des maladies ciblées

Les maladies cardiovasculaires constituent un groupe de maladies très hétérogène qui peuvent être acquises ou héréditaires. Les formes héréditaires incluent les cardiomyopathies, les arythmies et les aortopathies familiales et idiopathiques.

Les cardiomyopathies sont caractérisées par une anomalie de la structure ou de la fonction du myocarde, et cela même sans coronaropathie, hypertension et valvulopathie. Le mode de transmission et la pénétrance varient selon le groupe phénotypique (annexe F).

L'arythmie est une anomalie qui affecte la fréquence cardiaque normale. En présence d'arythmie, le cœur a tendance à battre trop lentement (bradycardie), trop vite (tachycardie) ou de façon irrégulière. Ces anomalies peuvent influencer sur la quantité de sang que le cœur arrive à pomper [ICUO, 2021].

Les aortopathies incluent l'anévrisme de l'aorte thoracique et l'anévrisme de l'aorte abdominale. Un anévrisme est une dilatation artérielle localisée à un diamètre de 50 % au-dessus de la normale [Fletcher *et al.*, 2020; Goyal *et al.*, 2017].

### 5.2 Populations ciblées

#### 5.2.1 Indications et critères cliniques proposés

Ce groupe de panels est destiné aux patients qui ont reçu un diagnostic de maladie cardiovasculaire héréditaire ou idiopathique parmi les suivantes :

- Cardiomyopathies :
  - Cardiomyopathie dilatée par non-compaction du ventricule gauche
  - Cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit
  - Cardiomyopathie hypertrophique
  - Amyloïdose héréditaire à transthyrétine (TTR)
- Arythmies :
  - Syndrome du QT long
  - Syndrome du QT court
  - Trouble de conduction cardiaque
  - Tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique
  - Syndrome de Brugada
  - Syndrome d'Andersen-Tawil
  - Arrêt cardiaque inexpliqué

- Aortopathies :
  - Anévrisme et dissection de l'aorte syndromique
  - Anévrisme et dissection de l'aorte familiale non syndromique
  - Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire
  - Syndrome d'Ehlers-Danlos classique
  - Syndrome de Loeys-Dietz
  - Syndrome de Marfan

Une consultation préalable en génétique médicale ou en clinique de cardiogénétique est recommandée pour évaluer la présence de critères cliniques et paracliniques et ainsi orienter le choix des analyses moléculaires. L'évaluation est notamment basée sur les recommandations conjointes publiées par la Société canadienne de cardiologie et la Société canadienne de rythmologie et portant sur l'analyse génétique dans les syndromes d'arythmies héréditaires [Gollob *et al.*, 2011] ainsi que sur d'autres guides de pratique clinique et consensus d'experts sur le diagnostic moléculaire des conditions cardiovasculaires héréditaires [Ciconte *et al.*, 2021; Musunuru *et al.*, 2020; Statland *et al.*, 2018; Yamagata *et al.*, 2017; Priori *et al.*, 2013; Ackerman *et al.*, 2011; Hershberger et Siegfried, 2011]. Plus d'information sur les critères cliniques et paracliniques proposés par le groupe de cardiogénétique du RQDM est présentée à l'annexe G.

Des panels ciblés seront offerts en fonction de la présentation clinique, ce qui permet de limiter le risque de découverte de variants de signification incertaine (VSI). Dans le cas d'un arrêt cardiaque inexpliqué, un panel exhaustif couvrant à la fois l'ensemble des gènes associés aux cardiomyopathies et arythmies héréditaires sera offert en raison de l'hétérogénéité de cette présentation clinique et de ses implications diagnostiques et thérapeutiques. L'ordonnance associée à ce panel sera toutefois restreinte à des prescripteurs qui détiennent une expertise clinique avancée dans les causes génétiques de l'arrêt cardiaque.

### **5.2.2 Exclusions**

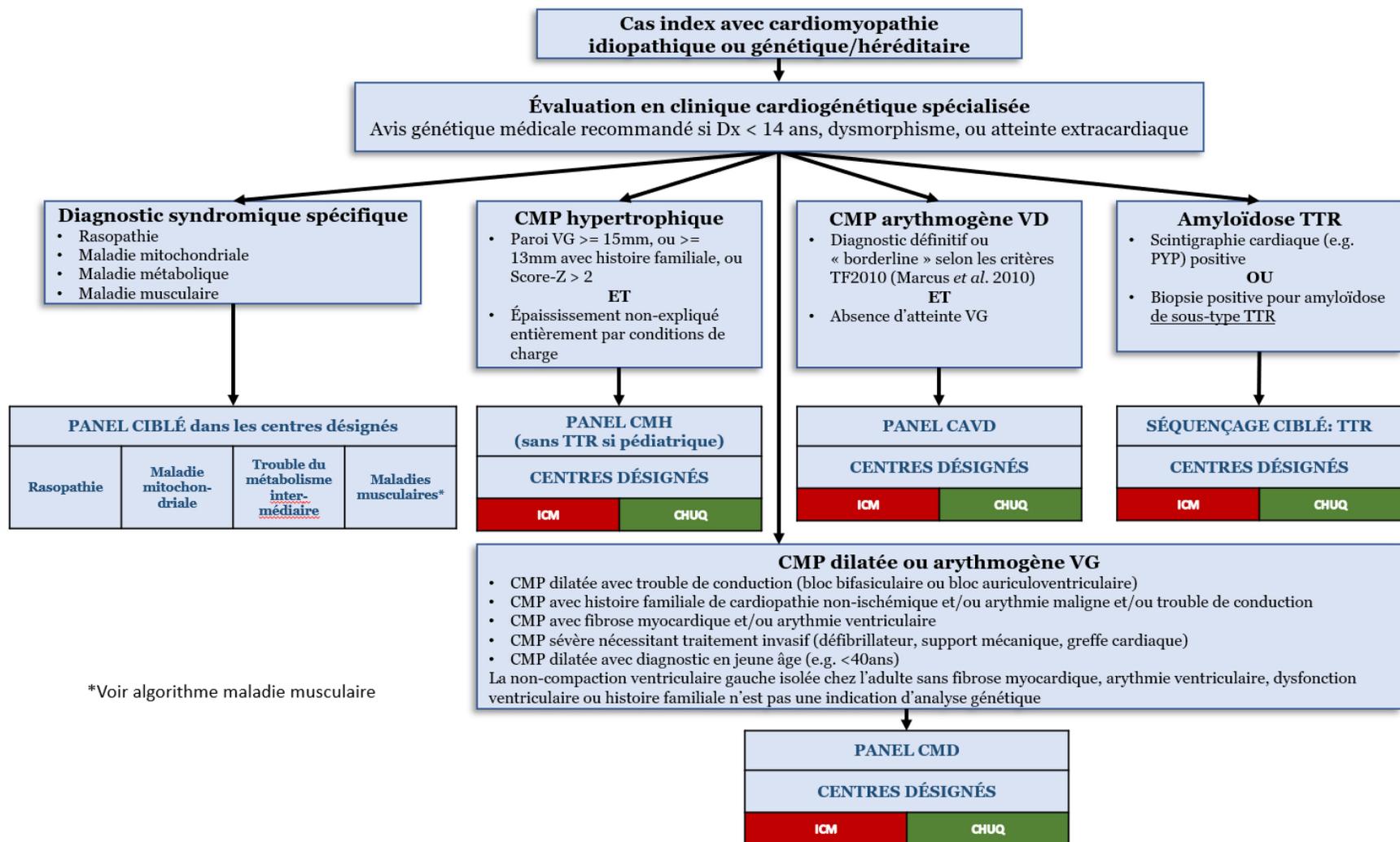
Les panels des maladies cardiovasculaires ne sont pas indiqués dans les situations cliniques suivantes :

- Non-compaction ventriculaire gauche isolée chez l'adulte sans fibrose myocardique, arythmie ventriculaire, dysfonction ventriculaire ou histoire familiale;
- Atteinte musculosquelettique et aorte normale;
- Diagnostic syndromique spécifique – p. ex. RASopathies, maladies mitochondriales, trouble métabolique intermédiaire, maladies musculaires – pour lesquels des panels ciblés sont disponibles.

### 5.3 Algorithmes cliniques proposés

Des algorithmes cliniques pour les arythmies et cardiomyopathies héréditaires ou idiopathiques ([figure 1](#)), les aortopathies syndromiques ou non syndromiques familiales ([figure 2](#)) ainsi que pour la prise en charge des apparentés d'aortopathies familiales ([figure 3](#)) ont été élaborés par le demandeur en collaboration avec les experts membres du groupe de cardiogénétique du RQDM (annexe H). Ces algorithmes présentent les critères cliniques et paracliniques proposés pour chacune des indications ciblées ainsi que certains diagnostics syndromiques spécifiques différentiels pour lesquels d'autres analyses ciblées sont disponibles – p. ex. RASopathies, maladies mitochondriales, métaboliques et musculaires.

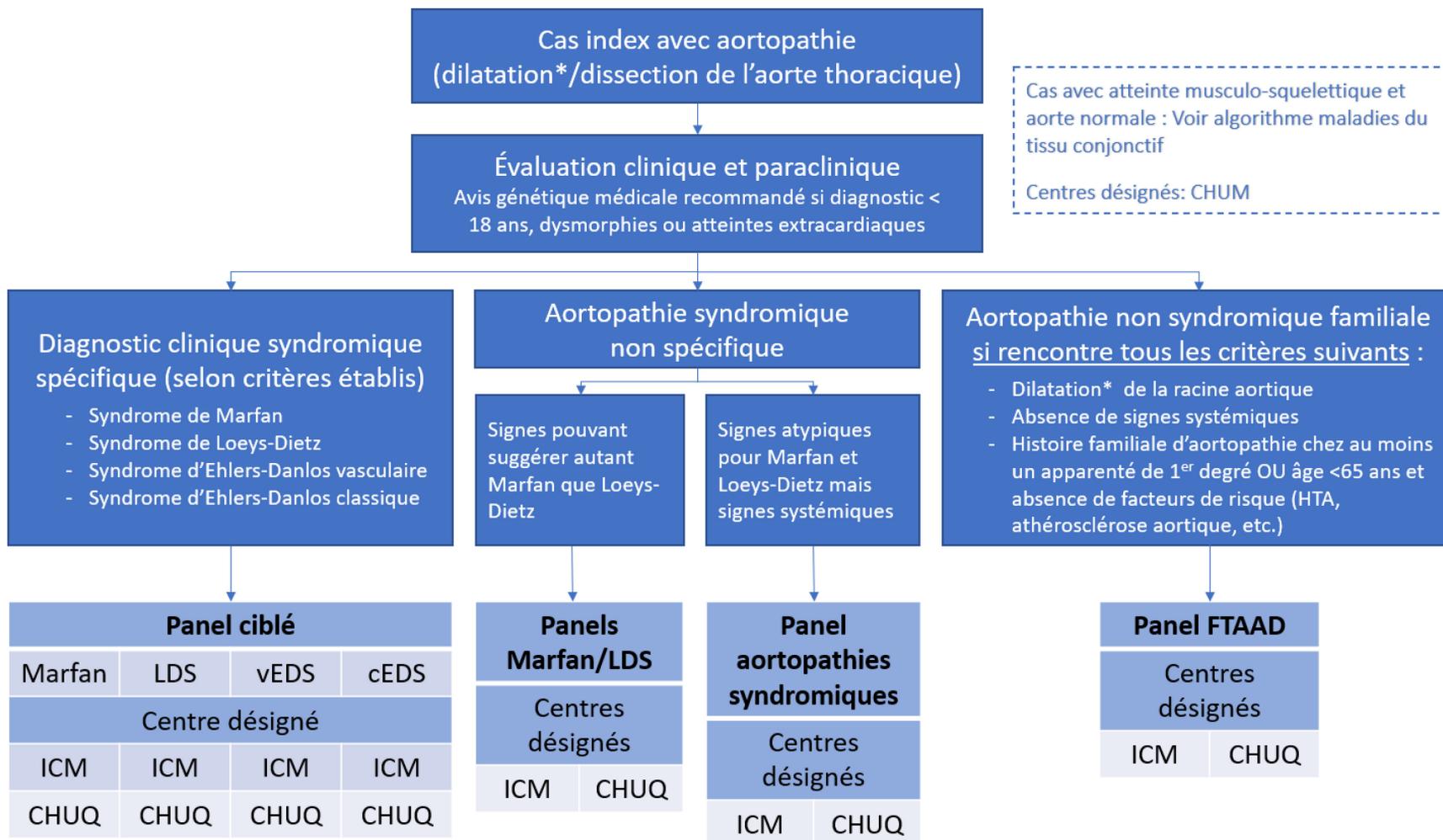
**Figure 1** Algorithme clinique proposé par le demandeur concernant les arythmies et cardiomyopathies



**Source** : Document de validation de l'analyse fourni par le demandeur en date du 14 juin 2021.

**Sigles** : CAVD : cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit; CMD : cardiomyopathie dilatée; CMH : cardiomyopathie hypertrophique; CMP : cardiomyopathie; Dx : diagnostic; PYP : pyrophosphate; TTR : transthyréline; VD : ventricule droit; VG : ventricule gauche.

**Figure 2** Algorithme clinique proposé par le demandeur pour les aortopathies familiales



**Source :** Document de validation de l'analyse fourni par le demandeur en date du 14 juin 2021.

**Sigles et acronymes :** CHUM : Centre hospitalier de l'Université de Montréal; CHUQ : Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval; cEDS : *classical Ehlers-Danlos syndrome*; vEDS : *vascular Ehlers-Danlos syndrome*; FTAAD : anévrisme familial de l'aorte thoracique et dissection aortique (de l'anglais *Familial Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection*); ICM : Institut de cardiologie de Montréal; LDS : *Loeys-Dietz syndrome*

\* La dilatation de l'aorte doit être diagnostiquée selon les lignes directrices, en fonction de l'âge, du sexe, de la taille/poids et des modalités d'imagerie. À titre indicatif, en général, la racine de l'aorte est considérée comme dilatée si > 40 mm chez un homme et > 37 mm chez une femme de taille moyenne.

**Figure 3** Algorithme clinique proposé par le demandeur pour les individus avec histoire familiale d'aortopathie (dilatation/dissection de l'aorte thoracique)

	Évaluation du cas apparenté *	
	Apparenté avec dilatation*/dissection de l'aorte thoracique (*cf algorithme cas index pour définition de la dilatation)	Apparenté avec aorte thoracique normale
<b>Variant pathogénique chez cas index</b>	Recherche du variant familial	Test prédictif possible par recherche du variant familial après évaluation clinique et conseil génétique pré-test. Suivi clinique si pas de test prédictif
<b>VUS chez cas index</b>	Considérer reclassification du VUS et évaluation selon nouvelle classification Si toujours VUS, recherche du variant familial à considérer après conseil génétique pour vérifier si ségrégation avec phénotype. Référence en clinique spécialisée recommandée.	Suivi clinique. Considérer reclassification du VUS et évaluation selon nouvelle classification. Ne pas rechercher VUS chez individu asymptomatique.
<b>Absence de variant chez cas index</b>	Suivi clinique seulement si tous gènes testés chez cas index. Si gènes non testés chez cas index, considérer compléter analyses chez apparenté ( <b>appliquer algorithme cas index</b> )	Évaluation et suivi clinique si asymptomatique. Si cas index avec aortopathie syndromique et <b>apparenté avec signes systémiques</b> , référer en clinique spécialisée.
<b>Cas index non testé</b>	Considérer analyses chez apparenté ( <b>appliquer algorithme cas index</b> )	Évaluation et suivi clinique si asymptomatique. Si cas index avec aortopathie syndromique et <b>apparenté avec signes systémiques</b> , référer en clinique spécialisée

\* Évaluation du cas apparenté :

- Échographie cardiaque pour histoire familiale de Marfan ou FTAAD.
- Si diagnostic chez cas index avec risque d'atteinte vasculaire extra-thoracique (EDS vasculaire, LDS, etc.) et/ou si cas index avec atteinte vasculaire extra-aortique, imagerie vasculaire plus étendue selon atteinte du cas index pourrait être indiquée. **Référer en clinique spécialisée.**

**Source** : Document de validation de l'analyse fourni par le demandeur en date du 14 juin 2021.

**Signes** : EDS : *Ehlers-Danlos syndrome*; FTAAD : anévrisme familial de l'aorte thoracique et dissection aortique (de l'anglais *familial thoracic aortic aneurysm and dissection*); LDS : *Loeys-Dietz syndrome*; VUS : variant de signification incertaine (de l'anglais *variant of uncertain significance*).

## 6 VALIDITÉ CLINIQUE

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

### 6.1 Preuves fournies par le demandeur

Les listes de gènes inclus dans les différents panels des maladies cardiovasculaires héréditaires ont été déterminées par un groupe d'experts en cardiogénétique du RQDM (annexe H) en s'appuyant, entre autres, sur des ressources largement reconnues telles que PanelApp (Genomics England, Royaume-Uni) et ClinGen (National Institutes of Health, États-Unis). La démarche et le caractère rationnel de la décision sont intégralement présentés à l'annexe I. Les gènes inclus dans les différents panels ainsi que les niveaux de preuve associés y sont également présentés (tableaux I-1 à I-11).

En résumé, un total de 112 gènes associés aux arythmies et cardiomyopathies ainsi que 33 gènes associés aux aortopathies héréditaires ont été considérés à la suite de la consultation de la littérature et des experts, desquels, respectivement, 71 et 26 gènes ont été retenus sur la base des preuves scientifiques disponibles au moment de l'évaluation.

Précisons toutefois que le développement et la validation de la méthode de SNG ont été effectués sur un total de 445 gènes, et ce, afin d'offrir une plus grande flexibilité et d'assurer la pérennité de la plateforme et de l'offre de service avec le temps.

Le nombre de gènes actuellement inclus dans les différents sous-panels est présenté au [tableau 1](#). Précisons que certains gènes sont inclus dans plusieurs sous-panels, puisqu'ils peuvent être associés à plusieurs phénotypes ou constituer des cibles pour les diagnostics différentiels.

### 6.2 Rendement diagnostique

Deux rapports d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé publiés par le Medical Services Advisory Committee (MSAC) du ministère de la Santé d'Australie [2021; 2020] et un guide de pratique clinique de l'Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM) de la France [ANPGM, 2016] ont présenté des données sur le rendement diagnostique du SNG dans le contexte des arythmies et des cardiomyopathies héréditaires. Aucun rapport de synthèse présentant de telles données dans le contexte des aortopathies familiales n'a été repéré. À titre informatif, les données pour cette condition sont donc issues de deux études primaires [Hartman *et al.*, 2019; Poninska *et al.*, 2016] et d'une publication du « 100,000 Genomes Project » présentant les données de 536 cas d'aortopathie familiale [Francis *et al.*, 2019].

Des données sur les populations locales ont également été partagées par l'Institut de cardiologie de Montréal (le demandeur). Les évaluations du MSAC ont été jugées de

bonne qualité méthodologique (annexe E) et elles constituent les principales sources de données des volets clinique et économique de ce rapport.

Selon la littérature et les experts consultés, le rendement diagnostique des analyses moléculaires par SNG varie grandement en fonction de la présentation clinique et des panels proposés. Globalement, selon les données de la littérature scientifique, le rendement diagnostique varie entre 20 % et 70 % pour les arythmies, entre 35 % et 60 % pour les cardiomyopathies et de 6 % à 35 % pour les aortopathies ([tableau 1](#)).

Selon les données locales de l'ICM pour la période du 1<sup>er</sup> avril 2019 au 20 octobre 2021, le rendement diagnostique des analyses proposées, basé sur la détection d'un variant pathogénique ou probablement pathogénique, serait d'environ 14 % pour les arythmies et de 22 % pour les cardiomyopathies. Les données sur les aortopathies familiales n'avaient pas été compilées au moment de rédiger ce rapport.

**Tableau 1 Maladies cardiovasculaires héréditaires, nombre de gènes actuellement inclus dans les sous-panels offerts au Québec et estimation du rendement diagnostique**

MALADIE CARDIOVASCULAIRE HÉRÉDITAIRE	GÈNES, N	RENDEMENT DIAGNOSTIQUE, % *		
		ICM (N) **	LITTÉRATURE (min. – max.)	MSAC (min. - max.)
<b>Arythmies héréditaires</b>		<b>13,6 (177)</b>	<b>n. d.</b>	<b>26,3<sup>c</sup></b>
▪ Arrêt cardiaque inexplicé <sup>a</sup>	71	n. d.	n. d.	n. d.
▪ Syndrome du QT long	12	16,2 (71)	46 (18 - 90) <sup>b</sup>	33,7 <sup>c</sup>
▪ Syndrome du QT court	6	n. d.	n. d.	n. d.
▪ Trouble de conduction cardiaque	13	n. d.	n. d.	n. d.
▪ Tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique	8	0 (2)	42 (13 - 77) <sup>b</sup>	20,0 <sup>c</sup>
▪ Syndrome de Brugada	1	9 (9)	22 (9,5 - 45) <sup>b</sup>	12,8 <sup>c</sup>
▪ Syndrome d'Andersen-Tawil	1	n. d.	n. d.	n. d.
<b>Cardiomyopathies héréditaires</b>		<b>21,5 (688)</b>		
▪ Cardiomyopathie dilatée par non-compaction du ventricule gauche	40	16,7 (264)	35 - 60 <sup>d</sup>	23 (33 - 46)
▪ Cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit	12	23,9 (46)		31 (34 - 59)
▪ Cardiomyopathie hypertrophique	28	24,8 (319)		37 (32 - 44)
▪ Amyloïdose héréditaire à transthyréline (gène <i>TTR</i> )	1	n. d.		n. d.
<b>Aortopathies familiales</b>				
▪ Anévrisme et dissection de l'aorte syndromique <sup>e</sup>	26	n. d.	6 - 35 <sup>f</sup>	n. d.
▪ Anévrisme et dissection de l'aorte familiale non syndromique	15	n. d.		n. d.
▪ Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire	2	n. d.		n. d.
▪ Syndrome d'Ehlers-Danlos classique	3	n. d.		n. d.
▪ Syndrome de Loeys-Dietz	6	n. d.		n. d.
▪ Syndrome de Marfan	1	n. d.		n. d.

**Signes :** ICM : Institut de cardiologie de Montréal; n. d. : non disponible

\* Rendements diagnostiques basés sur les variants pathogéniques et probablement pathogéniques. Les VSI ne sont pas considérés.

\*\* Données transmises par l'Institut de cardiologie de Montréal en date du 26 octobre 2021. Il s'agit du taux de détection de variants pathogéniques et probablement pathogéniques pour les analyses effectuées entre le 1<sup>er</sup> avril 2019 et le 20 octobre 2021.

<sup>a</sup> Dans le cas d'un arrêt cardiaque inexplicé, un panel exhaustif qui comporte l'ensemble des gènes associés aux arythmies et aux cardiomyopathies héréditaires sera offert en raison de l'hétérogénéité de cette présentation clinique et des implications diagnostiques et thérapeutiques potentielles.

<sup>b</sup> Données issues de la revue systématique du MSAC [2020].

<sup>c</sup> Données australiennes publiées par Austin [2021] et employées dans les analyses économiques du MSAC [2020].

<sup>d</sup> Source : ANPGM, 2016.

<sup>e</sup> Dans le cas d'un anévrisme et d'une dissection de l'aorte syndromique, un panel exhaustif qui comporte l'ensemble des gènes associés aux aortopathies familiales sera offert.

<sup>f</sup> Source : Francis *et al.*, 2019; Hartman *et al.*, 2019; Poninska *et al.*, 2016.

## 7 UTILITÉ CLINIQUE

### 7.1 Perspective du demandeur

Selon le demandeur, les panels proposés pour l'évaluation moléculaire des maladies cardiovasculaires héréditaires et idiopathiques permettent :

- de clarifier le diagnostic clinique;
- d'évaluer le pronostic;
- d'adapter la prise en charge médicale;
- de cibler le dépistage familial.

Il est à noter que le dépistage familial chez les apparentés se limitera à la recherche du variant pathogénique spécifique découvert chez le cas index (séquençage ciblé).

### 7.2 Recommandations et positions des sociétés savantes

L'utilisation du SNG pour l'analyse de panels de gènes dans le contexte des cardiomyopathies et arythmies héréditaires [INESSS, 2014a] ainsi que des aortopathies familiales [INESSS, 2014b] a déjà fait l'objet d'un avis d'évaluation aux fins de son introduction au *Répertoire* publié en 2014 par l'INESSS.

Outre ces deux rapports de l'INESSS, treize documents de synthèse concernant le SNG de panels de gènes pour établir le diagnostic moléculaire des maladies cardiovasculaires héréditaires ou idiopathiques ont été retenus, dont trois d'agences réglementaires [MSAC, 2021; NHS, 2021; MSAC, 2020] et dix d'associations professionnelles [Hamilton-Craig *et al.*, 2020; Musunuru *et al.*, 2020; Towbin *et al.*, 2019; Hershberger *et al.*, 2018a; Hershberger *et al.*, 2018b; Fatkin *et al.*, 2017; ANPGM, 2016; Bozkurt *et al.*, 2016; Semsarian, 2016; Wilson *et al.*, 2016]. La qualité méthodologique de ces documents a été jugée de bonne à faible (annexe E).

Les principales conclusions et recommandations sont résumées dans les paragraphes suivants. Pour plus de détails, l'ensemble des données extraites de ces publications est présenté à l'annexe F.

#### 7.2.1 Avis d'évaluation par l'INESSS

Les évaluations concernaient quatre analyses [INESSS, 2014a; INESSS, 2014b] :

- Panel de 67 gènes associés aux cardiomyopathies et arythmies familiales;
- Panel de 22 gènes associés aux cardiomyopathies hypertrophiques;
- Panel de 15 gènes associés aux aortopathies familiales et autres syndromes des tissus connectifs;
- Panel de 7 gènes associés à l'anévrisme, à la dilatation ou à la dissection de l'aorte thoracique.

De ceux-ci, seul le panel de 22 gènes associés aux cardiomyopathies hypertrophiques a fait l'objet d'une recommandation d'introduction au *Répertoire* [INESSS, 2014a]. Des avis de réévaluation ont été publiés pour les autres panels à la condition qu'une documentation plus approfondie de la pertinence clinique de chacun des gènes et qu'une démonstration clinique de l'effet sur la santé des patients soient fournies par les requérants [INESSS, 2014a; INESSS, 2014b].

Il est à noter qu'à l'époque (2014) l'analyse de panels multigéniques par les techniques de SNG à haut débit était considérée comme innovatrice. Ces techniques étaient toutefois en processus d'adoption dans un contexte clinique. La Food and Drug Administration (FDA) a d'ailleurs approuvé l'utilisation de la plateforme MiSeqDx d'Illumina<sup>MC</sup> pour usage clinique à la fin de 2013 [Rehm, 2013; Sikkema-Raddatz *et al.*, 2013].

### **7.2.2 Autorités de santé et agences réglementaires**

Plus récemment, en Australie, le Medical Services Advisory Committee (MSAC) du Commonwealth Minister for Health a recommandé la couverture médicale de deux panels par SNG pour l'évaluation moléculaire relative à certaines maladies cardiovasculaires héréditaires, soit un panel de 20 gènes associés aux arythmies – syndrome du QT long, syndrome de Brugada et tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique [MSAC, 2020] – et un panel de 22 gènes associés aux cardiomyopathies : CMP hypertrophique, dilatée et arythmogène [MSAC, 2021]. Ces recommandations du MSAC sont basées sur les données de validation cliniques, analytiques et économiques ainsi que sur les directives et guides de pratique clinique actuels [MSAC, 2021; MSAC, 2020].

Selon le MSAC, le remboursement devrait inclure les tests initiaux (cas index), les tests en cascade (dépistage des apparentés) et les tests sur les partenaires en contexte de planification familiale. S'il s'agit d'un panel virtuel analysé à partir des données de l'exome, le remboursement devrait également inclure la réanalyse des données de séquençage à mesure que de nouveaux gènes sont identifiés [MSAC, 2021; MSAC, 2020].

Par ailleurs, au Royaume-Uni, le National Health Service (NHS) [2021] propose le SNG de panels de petite ou moyenne envergure pour établir le diagnostic moléculaire de conditions cardiovasculaires héréditaires spécifiques, y compris les syndromes du QT long, du QT court, de Barth, de Brugada, d'Ehlers-Danlos et de maladies des canaux sodiques cardiaques, la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique, les cardiomyopathies hypertrophique, dilatée, arythmogène du ventricule droit et les troubles progressifs de la conduction. Les évaluations moléculaires peuvent être complétées par l'analyse MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) des variants du nombre de copies. Le SNG de l'exome complet peut également être offert en cas d'anévrisme et de dissection de l'aorte thoracique, de mort subite inexplicquée ainsi qu'aux survivants d'un événement cardiaque, de cardiomyopathies hypertrophique, dilatée et arythmique, de syndrome d'Ehlers-Danlos avec une cause monogénique probable et de trouble progressif de la conduction. Le SNG du génome entier est offert dans le cas de cardiomyopathies pédiatriques ou syndromiques [NHS, 2021].

### 7.2.3 Collèges, ordres et associations professionnels

En France, l'Association des praticiens de génétique moléculaire a publié des algorithmes décisionnels pour établir le diagnostic moléculaire des cardiomyopathies héréditaires [ANPGM, 2016]. Les tests sont généralement effectués en deux ou trois étapes pour les cas index en fonction de la présentation clinique : 1) analyse monogénique ou par panel ciblé en fonction du phénotype (type de cardiomyopathie, forme isolée ou syndromique); et 2) panel exhaustif de 50 gènes pancardiomyopathiques en cas de résultats négatifs par panel ciblé.

Le panel de niveau 2 est d'emblée analysé si le phénotype est particulièrement grave, en présence d'une discordance entre le phénotype et le génotype intrafamilial, en cas de mort subite et pour les formes de cardiomyopathie anténatale ou néonatale.

Chez les sujets atteints et les apparentés atteints, le diagnostic moléculaire constitue une confirmation de la maladie, et une prise en charge multidisciplinaire est proposée. Si une mutation est repérée chez le cas index, un dépistage de la mutation est suggéré aux apparentés présymptomatiques ou atteints. Une consultation avec un psychologue est proposée et un délai de réflexion est nécessaire avant la réalisation du test.

Le diagnostic prénatal peut être accepté si la mutation est connue pour donner des formes précoce et sévère de cardiomyopathie. Le diagnostic préimplantatoire peut être accepté dans le cadre d'une procréation médicalement assistée, mais uniquement la mutation familiale portée par l'un des parents sera recherchée [ANPGM, 2016].

La Heart Failure Society of America (HFSA) [Hershberger *et al.*, 2018a] et l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [Hershberger *et al.*, 2018b] ont produit des lignes directrices sur l'évaluation génétique des cardiomyopathies.

L'évaluation moléculaire est recommandée chez le membre le plus clairement atteint d'une famille. L'analyse ciblée est par la suite recommandée chez les apparentés à risque (test en cascade) pour les variants pathogéniques et probablement pathogéniques. Elle devrait également être envisagée chez les bébés atteints. Les tests génétiques multigéniques par panel sont recommandés par rapport à une approche de tests monogéniques en série en raison de l'hétérogénéité génétique de la cardiomyopathie. Le conseil génétique est recommandé pour tous les patients et les membres de leur famille. Le dépistage phénotypique de base (dépistage clinique) est recommandé pour tous les parents à risque de premier degré, y compris ceux dont le test est négatif pour un variant familial connu. Les examens de suivi (dépistage clinique en série) sont recommandés pour les sujets atteints, les apparentés asymptomatiques à risque – positifs pour le ou les variants familiaux pathogéniques ou probablement pathogéniques – et les apparentés de premier degré dont le statut génétique n'est pas connu. Chez les patients atteints de cardiomyopathie et d'arythmie importante ou qui sont à risque connu d'arythmie, un défibrillateur automatique implantable peut être envisagé avant que la fraction d'éjection ventriculaire gauche ne tombe en dessous de 35 % [Hershberger *et al.*, 2018a; Hershberger *et al.*, 2018b].

Similairement, selon l'American Heart Association (AHA), l'analyse génétique (dont le séquençage de panels) devrait typiquement être réservée aux patients qui ont un diagnostic confirmé ou suspecté d'une maladie cardiovasculaire héréditaire ou aux individus à haut risque en raison d'un variant pathogène identifié précédemment dans leur famille. Un conseil génétique devrait être fourni conjointement avec l'analyse génétique [Musunuru *et al.*, 2020; Bozkurt *et al.*, 2016].

La Cardiac Society of Australia and New Zealand (CSANZ) a publié des énoncés de position relatifs aux cardiomyopathies dilatée [Fatkin *et al.*, 2017], hypertrophique [Semsarian, 2016] et arythmogène du ventricule droit [Hamilton-Craig *et al.*, 2020]. L'intérêt principal d'un test génétique (dont le SNG) est de guider le dépistage chez les membres de la famille non affectés si une mutation est reconnue chez une personne atteinte d'une cardiomyopathie dilatée. Dans la cardiomyopathie hypertrophique, l'information génétique peut faciliter la prise en charge hâtive des membres de la famille qui sont à risque et éviter une surveillance clinique à vie chez ceux qui ont un résultat négatif au test génétique prédictif. L'analyse génétique peut aussi aider à la prise de décisions futures relatives à la planification familiale – utilisation de la mutation connue dans la famille pour établir le diagnostic génétique préimplantatoire ou le test prénatal. Quant à la cardiopathie arythmogène du ventricule droit, l'analyse génétique permettrait de confirmer le diagnostic et le dépistage chez des membres de la famille. Un conseil génétique est recommandé avant et après la réalisation d'un test génétique.

Dans ses recommandations issues d'un consensus d'experts, la Heart Rhythm Society (HRS) recommande, chez les personnes qui ont reçu un diagnostic clinique de cardiomyopathie arythmogène, une analyse des gènes de susceptibilité établis pour cette condition [Towbin *et al.*, 2019]. Si le cas index a un variant génétique causant la maladie (*disease-causing gene variant*), il est recommandé que les apparentés au premier degré d'individus atteints d'une cardiomyopathie non-compaction ventriculaire gauche subissent un dépistage clinique en même temps qu'une analyse génétique et un conseil génétique. Ce dernier est recommandé dans tous les cas.

## 8 CONSIDÉRATIONS D'IMPLANTATION

### 8.1 Volet clinique

#### 8.1.1 Populations ciblées

Les experts consultés sont en accord avec les populations ciblées qui ont été présentées. Ils soulignent toutefois que, dans le cas des cardiomyopathies non classifiées ou idiopathiques, il est possible que les critères présentés ne soient pas rencontrés malgré une forte suspicion de cardiomyopathie ou la présence d'antécédents familiaux clairs. Dans ces cas particuliers, certains experts soulignent qu'il serait important de procéder à un panel pancardiomyopathie plutôt qu'à un panel spécifique.

Par ailleurs, les experts consultés reconnaissent la nécessité que certaines balises et critères soient présents, en particulier si l'accès est accordé à d'autres prescripteurs. Certains pourraient être tentés de prescrire des panels exhaustifs sans une évaluation formelle ou une recherche complète des autres causes potentielles. La question de la pénétrance des gènes impliqués dans les cardiomyopathies est également un enjeu.

Certains experts consultés ont également indiqué que la fréquence d'utilisation des panels exhaustifs est assez faible. On utilise habituellement les panels ciblés en fonction du phénotype. Les panels exhaustifs sont surtout utilisés en cas de mort subite ou de cardiomyopathies inexplicables. Les statistiques réelles ne sont pas connues, mais un projet est en cours à l'Institut de cardiologie de Montréal pour compiler les données concernant l'utilisation des différents panels proposés.

Dans le cas spécifique de l'atteinte musculosquelettique avec aorte normale, phénotype qui ne constitue pas une indication du panel des aortopathies selon le demandeur, certains experts ont mentionné l'importance de l'ajout du critère « sans histoire familiale » au libellé. Ils ont souligné que, pour plusieurs patients référés en raison d'antécédents familiaux, l'atteinte aortique n'est pas encore détectable mais que la pertinence du panel demeure.

#### 8.1.2 Algorithmes cliniques proposés – Arythmies / CMP

Certains des experts consultés se sont questionnés sur l'évaluation des paramètres pour la prescription du panel de cardiomyopathie hypertrophique. L'algorithme présenté ne spécifie pas la méthode d'évaluation du degré de sévérité (échographie c. IRM). Des experts ont rapporté que certains centres confirment systématiquement les résultats de l'échographie avec l'imagerie par résonance magnétique, alors que, pour d'autres, cette imagerie est plutôt utilisée en deuxième lieu pour des cas particuliers. D'autres membres du comité consultatif ont souligné les coûts supérieurs et la moins grande accessibilité de l'IRM. Ces préoccupations devront être clarifiées.

Des experts ont également exprimé leur préoccupation relativement à l'évaluation des antécédents familiaux à titre de critère d'accès aux panels. Selon le prescripteur et le formulaire utilisé, la fiabilité de ce critère pourrait être remise en cause. En effet, il arrive que le patient, ou même le médecin prescripteur, ne soit pas en mesure de distinguer les cardiomyopathies génétiques des autres problèmes cardiaques. L'histoire familiale ne peut donc pas être établie de façon fiable. Pour certains experts, ces enjeux sont associés à la qualité de l'évaluation par les prescripteurs et à la formation de ceux-ci, qui se doit d'être adéquate.

### **8.1.3 Algorithmes cliniques proposés – Aortopathies / apparentés d'aortopathie**

Des experts ont remis en question certains critères d'accès au panel des aortopathies jugés trop restrictifs. De l'avis de certains experts, ces critères présenteraient des zones grises qui pourraient créer des enjeux d'accessibilité. Par exemple, la dilatation de la racine aortique constitue un critère sans mention de l'aorte ascendante. Selon des experts, bien que les aortopathies héréditaires touchent la racine de l'aorte de façon prédominante, une dilatation isolée de l'aorte ascendante devrait également faire l'objet d'une évaluation spécialisée. L'accès à la consultation en génétique médicale a également été mentionné comme solution possible lors de l'évaluation des présentations cliniques incertaines. De ce fait, certains experts sont d'avis que la consultation en génétique médicale ne devrait pas être limitée uniquement à l'âge (moins de 18 ans), à la présence de dysmorphies ou d'atteintes extracardiaques.

Dans le cas spécifique de l'aortopathie syndromique, des experts sont d'avis que cette pathologie devrait être examinée à l'aide d'un panel ciblé sur la suspicion clinique et non à l'aide d'un panel plus large. Ce dernier devrait être offert en deuxième intention à la suite de l'obtention d'un résultat négatif par panel ciblé. Dans ce contexte, il serait avantageux de spécifier dans l'algorithme ce qui est prévu en première et deuxième intention pour l'évaluation de ce phénotype. Toutefois, selon certains experts, dans le cas d'une dissection aortique diagnostiquée à l'autopsie, l'analyse *post mortem* à l'aide d'un panel exhaustif pourrait être proposée en raison de l'hétérogénéité de la maladie.

Les experts consultés se sont également questionnés sur la possibilité, dans des contextes cliniques particuliers, d'élargir l'évaluation à d'autres gènes lorsqu'un panel spécifique est négatif ou non concluant. Un formulaire de requête comportant l'option d'analyse réflexive en cas de résultat négatif permettrait d'éviter une consultation supplémentaire et des retards associés à l'évaluation.

## **8.2 Volet organisationnel**

### **8.2.1 Gestion et prise en charge des variants de signification incertaine (VSI)**

Les experts consultés se sont penchés sur les enjeux liés aux variants de signification incertaine (VSI). Certains experts ont voulu s'assurer que ces variants seront rapportés, notamment parce que les critères d'interprétation peuvent être différents selon les laboratoires et les professionnels concernés et, donc, influencer sur le conseil génétique.

Ils ont souligné que les laboratoires du Québec ont la capacité d'interpréter ces VSI et qu'ils ont confiance en l'expertise du conseil génétique au Québec.

Certains experts consultés ont d'ailleurs mentionné qu'un conseil génétique pourrait être suffisant pour le suivi clinique des VSI, ce qui permettrait de diminuer la pression sur la génétique médicale. Ils ont toutefois précisé que les situations qui nécessiteront une consultation en génétique médicale devront être bien identifiées (p. ex. test prédictif chez l'enfant) dès le départ. D'autres ont souligné également que tout ce qui concerne le prénatal devrait être pris en charge par une équipe spécialisée dans ce domaine.

L'évolution des connaissances en lien avec les VSI a également été mentionnée par certains experts comme étant un enjeu à considérer. Bien qu'il soit logiquement difficile de le faire, des experts ont souligné qu'il pourrait être intéressant de prévoir une réanalyse de ces variants après un certain temps – option indiquée sur la requête. La question de la réanalyse des résultats du séquençage soulève également des enjeux de diffusion des rapports modifiés, notamment relativement aux personnes qui recevront ces rapports – p. ex. patient lui-même, médecin de famille, généticien. Il a également été mentionné que la cohésion et le partage efficace de l'information entre le prescripteur, le laboratoire et le patient devraient être assurés par le leadership du Réseau québécois de diagnostic moléculaire.

### **8.2.2 Intégration des résultats et des données de séquençage obtenus par les laboratoires extérieurs**

L'intégration de variants pathogéniques et probablement pathogéniques, voire de certains variants de signification incertaine précédemment identifiés dans des laboratoires privés, a également fait l'objet de questions et de préoccupations. Certains experts ont mentionné l'importance de considérer et d'intégrer ces données dans l'offre de service du RQDM. En raison de l'effet fondateur au Québec, la présence sur les panels de certains gènes précédemment reconnus comme potentiellement associés à une condition cardiovasculaire héréditaire est très importante. Des experts ont d'ailleurs noté que certains gènes comportant des variants dans la population servie par leur établissement ne sont pas inclus dans les panels proposés. Au total, cinq gènes (*SGCD*, *TBX20*, *MYPN*, *NOTCH1* et *FBN2*) devraient, selon eux, être considérés sur la base de l'identification de variants probablement pathogéniques, de la récurrence d'un VSI ou de l'identification de plusieurs de ces variants dans un même gène chez différentes personnes atteintes – voir l'annexe J pour plus de détails. Il serait donc important d'adapter les plateformes en fonction des besoins des populations locales et des preuves suggérant une association entre un génotype et un phénotype.

### **8.2.3 Ordonnance des panels et formation des prescripteurs**

De l'avis de certains experts, l'ordonnance des panels des maladies cardiovasculaires héréditaires devrait être réservée aux médecins généticiens et aux cardiologues spécialisés dans les conditions génétiques concernées. La consultation en cardiogénétique ou l'évaluation du dossier clinique du patient – p. ex. examen physique,

imagerie, antécédents personnels et familiaux – par un expert ou du personnel compétent devrait être un prérequis pour assurer la pertinence du diagnostic moléculaire.

Ces expertises ne sont toutefois pas toujours disponibles, notamment dans les centres régionaux où l'ordonnance pourrait être rédigée par d'autres cliniciens comme les médecins de famille. Des critères d'accès précis et bien définis ainsi qu'une formation appropriée des prescripteurs ont d'ailleurs été mentionnés par certains experts comme étant des éléments essentiels au déploiement de ces tests dans la province.

Ce déploiement devrait d'ailleurs être fait de façon progressive et évolutive et être tributaire d'une formation destinée aux professionnels prescripteurs, qui serait à la fois encadrée et soutenue par le Réseau québécois de diagnostic moléculaire et le ministère de la Santé et des Services sociaux.

#### **8.2.4 Volume et contrôle des demandes**

Certains experts sont d'avis que, sans balises, il y aura nécessairement une augmentation des demandes. Un accroissement est déjà observé d'année en année dans les cliniques de génétique médicale. Des experts soulignent d'ailleurs qu'il existe actuellement un goulot d'étranglement important au niveau de la génétique médicale. Par ailleurs, avec le rapatriement des analyses, certains cliniciens pourraient être tentés de présenter eux-mêmes les demandes d'analyse moléculaire. La nécessité d'avoir des critères d'accès clairs et bien définis a été réitérée par certains experts, tout comme l'importance d'offrir des formations aux prescripteurs potentiels. Des experts ont également attiré l'attention sur les spécificités régionales. Dans les petits centres régionaux, l'augmentation du nombre d'analyses en cardiogénétique est peu probable, puisque tous les patients concernés sont orientés vers les mêmes spécialistes. Dans les grands centres, il pourrait être plus difficile d'assurer le contrôle des prescripteurs et des demandes d'analyse.

Des experts ont toutefois souligné qu'une certaine augmentation de volume des demandes pourrait être acceptable si elle est pertinente et justifiée. Des experts consultés ont mentionné qu'il faut se doter de stratégies pour assurer la pertinence et éviter les dépassements de coûts, par exemple en procédant par une ouverture progressive des droits de prescription appuyée par la formation des prescripteurs, comme mentionné précédemment.

L'embauche d'une personne-ressource dans les laboratoires, qui serait responsable de valider la pertinence des demandes, a également été suggérée. En effet, plusieurs professionnels peuvent être associés à l'ordonnance, mais la porte d'entrée des demandes demeure le laboratoire. Il serait donc plus facile d'effectuer le contrôle à ce niveau. Toutefois, des enjeux liés à l'accessibilité du dossier médical du patient ont été soulignés. La possibilité d'inclure une liste d'éléments à cocher sur la requête a été soulevée par certains experts, mais cette liste devra faire l'objet d'une réflexion et d'une validation auprès d'experts en cardiogénétique. De plus, des experts ont souligné la lourdeur de la tâche requise pour valider les requêtes. De ce fait, selon eux, la responsabilité devrait revenir au prescripteur, et la formation a de nouveau été reconnue comme un élément important.

### **8.2.5 Capacité d'analyse et temps de réponse**

Lorsque questionnés sur les délais attendus ou raisonnables, les experts consultés ont indiqué les délais actuels pour les envois hors Québec. Certains experts ont mentionné des délais de 1 à 3 mois (maximum de 6 mois), avec la possibilité d'obtenir les résultats en 2 ou 3 semaines pour des cas jugés prioritaires – p. ex. grossesse en cours.

Par ailleurs, il a été souligné que les cas prioritaires devraient pouvoir être facilement repérables dans la requête.

Les délais attribuables au transport des échantillons en provenance des régions plus éloignées du Québec vers les centres désignés n'ont pas été mentionnés comme facteur qui pourrait compromettre significativement les temps de réponse.

### **8.2.6 Modalité de transmission des rapports**

Selon certains experts consultés, la modalité de réception des résultats constitue un enjeu majeur. En effet, les plateformes en ligne seraient préférables puisqu'elles offrent la possibilité d'obtenir des notifications ou de visualiser le cheminement d'une requête – traçabilité des échantillons et du statut des demandes. Toutefois, certains experts ont souligné que plusieurs cliniciens ont encore l'habitude de recevoir des résultats en version papier ou par télécopieur et qu'il faudra être vigilants pour éviter que des résultats se perdent. Cet aspect pourrait être considéré dans la formation des prescripteurs. Le partage des résultats entre professionnels est également un élément qui pourrait être amélioré, selon eux. Présentement, les archives doivent être sollicitées chaque fois que de l'information doit être partagée, que ce soit avec d'autres professionnels ou avec le patient lui-même. Beaucoup d'énergie doit actuellement être investie dans le traçage de l'information clinique.

## **8.3 Dimensions éthiques, sociales et juridiques**

Les questions éthiques, sociales et juridiques abordées par les experts concernent principalement le conseil génétique et l'accès aux soins. Certains experts consultés sont revenus sur l'importance du conseil génétique pour bien expliquer aux patients les résultats des panels, leur signification et leurs limites. Les concepts de variants de signification incertaine, de rendement diagnostique et de pénétrance sont particulièrement difficiles à expliquer, et l'expertise détenue par les conseillers en génétique est très importante. Les risques liés à l'interprétation et à la surinterprétation des résultats, ou à l'étiquetage des patients, sont d'ailleurs abordés dans le formulaire de consentement.

Certains experts ont également mentionné l'enjeu de l'inégalité des soins. Selon eux, il est primordial que les ressources nécessaires soient disponibles pour tous les patients.

Un enjeu d'ordre éthique a été soulevé par certains experts concernant l'évolution des technologies et des connaissances. Devrait-on offrir les nouveaux panels ou une réanalyse à tous les patients qui ont été évalués dans le passé? Des enjeux de faisabilité ont été soulignés par certains experts à cet égard.

## 9 ANALYSE ÉCONOMIQUE

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

### 9.1 Revue de la documentation scientifique

Comme mentionné à la [section 7.2.2](#), deux rapports d'évaluation des technologies en santé comportant une analyse économique, publiés par le Medical Services Advisory Committee du ministère de la Santé du gouvernement de l'Australie, ont été repérés [MSAC, 2021; MSAC, 2020].

L'analyse détaillée est disponible à l'annexe K. Les éléments suivants se dégagent des analyses de l'efficacité réalisées sur les panels destinés au diagnostic moléculaire des arythmies [MSAC, 2020] et des cardiomyopathies héréditaires [MSAC, 2021].

#### 9.1.1 Efficacité du diagnostic moléculaire des arythmies héréditaires par SNG

Selon l'analyse de l'efficacité (coût-efficacité) qui a comparé le panel des arythmies héréditaires par SNG aux soins usuels, lesquels sont constitués d'une prise en charge orientée selon les signes et symptômes cardiaques pour les cas index et le suivi médical pour les apparentés, les auteurs concluent que le SNG permettrait de réaliser des économies en raison de la surveillance qui serait évitée chez les apparentés à génotype négatif. En effet, le SNG permettrait d'identifier 0,72 variant pathogénique ou probablement pathogénique, avec des coûts évités de l'ordre de 680 \$ par famille concernée (cas index et apparentés de premier et second degré) sur une période de 40 ans pour les apparentés soumis au dépistage (analyse en cascade).

Bien que plusieurs des postulats associés aux intrants cliniques du modèle aient été validés par un groupe d'experts québécois, ces derniers soulignent néanmoins des différences en contexte québécois concernant plusieurs paramètres qui pourraient influencer sur les résultats de l'analyse. Parmi ces différences, notons tout d'abord que l'adhésion des apparentés au test de dépistage familial est variable selon les individus et le contexte et qu'elle n'atteint pas 100 % comme indiqué par le MSAC. De plus, les tests de porteur pour les apparentés de second degré ne sont pas considérés dans la publication de cet organisme, contrairement à ce qui est fait au Québec. Enfin, le suivi des personnes à risque d'arythmie héréditaire est fait sur une base annuelle et non aux deux ans comme en Australie.

Sur la base des résultats de l'analyse de sensibilité univariée du MSAC, il apparaît que les particularités spécifiques au contexte québécois amèneraient une hausse des économies anticipées, mais qu'un nombre plus faible de personnes en bénéficieraient,

en raison, notamment, d'un rendement diagnostique attendu inférieur au Québec ([section 6.2](#) et annexe J). En résumé, l'efficacité du SNG pour établir le diagnostic moléculaire des arythmies héréditaires apparaît incertaine en contexte québécois.

### **9.1.2 Efficacité du diagnostic moléculaire des cardiomyopathies héréditaires par SNG**

Selon l'analyse de l'efficacité (coût-utilité) qui a comparé le panel de cardiomyopathies par SNG à la prise en charge orientée par les signes et symptômes cardiaques pour les cas index et le suivi médical pour les apparentés, et ce, sans test génétique, les auteurs ont conclu que le RCU (ratio coût-utilité incrémental) serait, en dollars australiens, de 68 000 \$ / par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné - quality-adjusted life year).

Même si plusieurs des postulats associés aux intrants cliniques du modèle ont été validés par le groupe d'experts, ceux-ci soulignent néanmoins des différences en contexte québécois pour plusieurs paramètres, qui pourraient influencer sur les résultats de l'analyse. Parmi ces différences, notons tout d'abord que l'adhésion au test de dépistage familial chez les apparentés est variable selon les individus et leur caractéristique sociodémographique et qu'elle n'atteint pas 100 %. De plus, selon les experts consultés, la proportion de variants pathogéniques ou probablement pathogéniques dans le gène *LMNA*, pour lequel l'implantation d'un défibrillateur serait recommandée, serait plus faible (3 % plutôt que 4,5 %) en contexte québécois. Enfin, le suivi médical des enfants québécois atteints d'une cardiomyopathie est similaire à celui du contexte australien, alors que celui de l'adulte est fait aux 3 à 5 ans au Québec plutôt qu'aux 5 ans en Australie.

Sur la base des résultats de l'analyse de sensibilité univariée du MSAC, les différentes particularités du contexte québécois influeraient à la baisse sur les coûts et les bénéfices de santé associés à l'utilisation du SNG pour établir le diagnostic moléculaire des cardiomyopathies héréditaires.

## **9.2 Impact budgétaire**

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés au rapatriement des analyses par SNG actuellement effectuées hors Québec dans le contexte des maladies cardiovasculaires héréditaires.

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

- 1) *Statu quo* dans lequel les envois hors Québec sont toujours faits pour la population non servie par l'Institut de cardiologie de Montréal; et
- 2) L'ensemble des tests par SNG associés aux maladies cardiovasculaires sont effectués au Québec.

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

- En 2019-2020, selon le registre des envois hors Québec du Ministère, 1 060 analyses moléculaires associées aux maladies cardiovasculaires ont été réalisées pour un coût de 1 092 630 \$. Le coût moyen par analyse est de 1 031 \$.
- Une augmentation du nombre d'analyses de 5 % par année est prévue pour le scénario *statu quo* alors que cette augmentation est évaluée à 10 % advenant le rapatriement des analyses, et ce, en tenant compte de la prévalence de la maladie et de l'accessibilité plus grande des analyses après le rapatriement.
- La valeur pondérée des panels virtuels effectués par séquençage à l'ICM est estimée à environ 733,95<sup>2</sup> sur un appareil NextSeq2000, ce qui inclut les coûts liés au temps d'interprétation, à la bio-informatique, à l'analyse par SNaPshot pour valider l'identité du spécimen ainsi qu'à la validation par qPCR et Sanger selon les cas.
- Advenant un résultat négatif par panel virtuel ciblé, il est estimé qu'environ 5 % des patients feront l'objet d'une demande de réanalyse des séquences produites – panel virtuel ciblé supplémentaire ou panel exhaustif – à une valeur pondérée de 162<sup>3</sup>.
- Advenant un résultat négatif suivant la réanalyse des données de séquençage, aucune autre intervention ni aucun autre coût n'est considéré.
- Le demandeur possède actuellement les plateformes nécessaires pour répondre aux besoins d'analyse de l'ensemble du Québec<sup>3</sup>.
- La valeur pondérée pour les coûts de transport des envois hors Québec est de 111 (code : 70006 au *Répertoire*). Advenant le rapatriement des différentes analyses proposées, la valeur pondérée considérée pour les coûts de transport sera celle correspondant aux envois entre les laboratoires de deux grappes différentes, soit de 2,7 (code 70002 au *Répertoire*).

Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire figurent au [tableau 2](#). Les analyses de sensibilité présentées tiennent compte des variations dans la valeur pondérée des tests et du nombre projeté d'analyses.

---

<sup>2</sup> La valeur pondérée est une valeur relative qui reflète les ressources nécessaires (humaines et matérielles) à la réalisation d'une procédure de biologie médicale.

<sup>3</sup> Information obtenue des responsables du service de séquençage à l'ICM, en date du 5 octobre 2021.

**Tableau 2 Impact budgétaire lié au déploiement provincial des panels de gènes associés aux maladies cardiovasculaires héréditaires et au rapatriement des envois hors Québec**

ANALYSES	NOMBRE D'ANALYSES ET COÛTS ASSOCIÉS			
	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
<b>Scénario 1 : <i>statu quo</i> (envois hors Québec)</b>				
<b>Nombre d'analyses</b>	1 113	1 169	1 227	3 509
<b>Coûts</b>	1 147 262 \$	1 204 625 \$	1 264 856 \$	3 616 742 \$
<b>Scénario 2 : Rapatriement des analyses</b>				
<b>Nombre d'analyses</b>	1 166	1 283	1 411	3 859
<b>Coûts</b>	858 934 \$	944 827 \$	1 039 310 \$	2 843 071 \$
<b>Impact net <sup>a</sup></b>	<b>- 411 871 \$</b>	<b>- 389 517 \$</b>	<b>- 361 752 \$</b>	<b>- 1 163 140 \$</b>
<b>Analyse de sensibilité <sup>b</sup></b>	Sur 3 ans, économies les plus faibles			<b>- 752 654 \$</b>
	Sur 3 ans, économie les plus élevées			<b>- 1 771 625 \$</b>

**Sigles** : SNG : séquençage de nouvelle génération; VP : valeur pondérée

<sup>a</sup> L'impact net correspond au différentiel du scénario dans lequel l'ensemble des tests moléculaires par SNG associés aux maladies cardiovasculaires héréditaires sont effectués au Québec et du scénario *statu quo* (poursuite des envois hors Québec pour la population non servie par l'ICM).

<sup>b</sup> Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour évaluer l'impact d'une variation de la valeur pondérée (650 à 740) et du nombre d'analyses ( $\pm 20\%$ ).

Ainsi, selon les hypothèses retenues, le rapatriement de l'ensemble des analyses moléculaires par SNG pour l'évaluation des maladies cardiovasculaires héréditaires pourrait générer des économies de près de 1,2 M\$ sur trois ans pour servir les patients de l'ensemble du Québec. Ces économies pourraient varier de près de 750 000 \$ à 1,8 M\$.

## CONCLUSION

Le présent rapport est fondé sur une revue rapide de la littérature scientifique et grise de même que sur la perspective d'experts. Il vise à outiller le ministère de la Santé et des Services sociaux dans sa décision de rapatrier les panels de gènes destinés au diagnostic moléculaire des maladies cardiovasculaires héréditaires. Dans le cadre du présent exercice, aucun enjeu important n'a été relevé et l'information recueillie soutient la pertinence de rapatrier ces analyses. Toutefois, certaines préoccupations liées aux besoins des populations locales et à l'organisation des services au Québec ont été mises en lumière et devront être explorées pour assurer une implantation optimale de ces services. Les conclusions sur les économies potentielles annoncées suggèrent également la prudence.

## RÉFÉRENCES

- Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. *Heart Rhythm* 2011;8(8):1308-39.
- Association des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM). *Cardiomyopathies héréditaires. Version 2.* Paris, France : ANPGM; 2016. Disponible à : [https://anpgm.fr/media/documents/ANPGM\\_030-v2-Cardiomyopathies.pdf](https://anpgm.fr/media/documents/ANPGM_030-v2-Cardiomyopathies.pdf).
- Austin R, Quinn MC, Afoakwah C, Metke-Jimenez A, Leroux H, Atherton J, et al. Investigation of current models of care for genetic heart disease in Australia: A national clinical audit. *Int J Cardiol* 2021;330:128-34.
- Bozkurt B, Colvin M, Cook J, Cooper LT, Deswal A, Fonarow GC, et al. Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;134(23):e579-e646.
- Ciconte G, Monasky MM, Santinelli V, Micaglio E, Vicedomini G, Anastasia L, et al. Brugada syndrome genetics is associated with phenotype severity. *Eur Heart J* 2021;42(11):1082-90.
- Fatkin D, Johnson R, McGaughan J, Weintraub RG, Atherton JJ. Position statement on the diagnosis and management of familial dilated cardiomyopathy. *Heart Lung Circ* 2017;26(11):1127-32.
- Fletcher AJ, Syed MB, Aitman TJ, Newby DE, Walker NL. Inherited thoracic aortic disease: New insights and translational targets. *Circulation* 2020;141(19):1570-87.
- Francis C, Jamshidi Y, Gkoutos G, Keavney B, Clift P, Fowler T. 142 Update on familial thoracic aortic aneurysm disease in the 100,000 genomes project: Space for discovery. *Heart* 2019;105(Suppl 6):A117-8.
- Gollob MH, Blier L, Brugada R, Champagne J, Chauhan V, Connors S, et al. Recommendations for the use of genetic testing in the clinical evaluation of inherited cardiac arrhythmias associated with sudden cardiac death: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society joint position paper. *Can J Cardiol* 2011;27(2):232-45.
- Goyal A, Keramati AR, Czarny MJ, Resar JR, Mani A. The genetics of aortopathies in clinical cardiology. *Clin Med Insights Cardiol* 2017;11:1179546817709787.
- Hamilton-Craig C, McGavigan A, Semsarian C, Martin A, Atherton J, Stanton T, et al. The Cardiac Society of Australia and New Zealand position statement on the diagnosis and management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (2019 update). *Heart Lung Circ* 2020;29(1):40-8.
- Hartman P, Beckman K, Silverstein K, Yohe S, Schomaker M, Henzler C, et al. Next generation sequencing for clinical diagnostics: Five year experience of an academic laboratory. *Mol Genet Metab Rep* 2019;19:100464.
- Hershberger RE et Siegfried JD. Update 2011: Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(16):1641-9.

- Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, Judge DP, Kantor PF, McBride KL, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy—A Heart Failure Society of America practice guideline. *J Card Fail* 2018a;24(5):281-302.
- Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, Judge DP, Kantor PF, McBride KL, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy: A clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2018b;20(9):899-909.
- Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa (ICUO). Les arythmies (anomalies du rythme cardiaque) [site Web]. Ottawa, ON : ICUO; 2021. Disponible à : <https://www.ottawaheart.ca/fr/maladie-du-c%C5%93ur/les-arythmies-anomalies-du-rythme-cardiaque>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Panel de gènes - Cardiomyopathies et arythmies familiales (Référence 2013.03.002). Avis d'évaluation. Québec, Qc : INESSS; 2014a. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse\\_biomedicale/Juin\\_2014/INESSS\\_Avis\\_ministre\\_analyses\\_biologie\\_medicale\\_juin\\_2014\\_1.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Juin_2014/INESSS_Avis_ministre_analyses_biologie_medicale_juin_2014_1.pdf).
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Aortopathies familiales - Panels de gènes (Référence – 2013.03.002). Avis d'évaluation. Québec, Qc : INESSS; 2014b. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse\\_biomedicale/Avril\\_2014/Aortopathies\\_familiales-Panels\\_genes.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Avril_2014/Aortopathies_familiales-Panels_genes.pdf).
- Medical Services Advisory Committee (MSAC). Application No. 1599 – Genomic testing for the diagnosis of heritable cardiomyopathies. Public Summary Document. Canberra, Australie : MSAC - Australian Government; 2021. Disponible à : [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/B8099D37BBC59F0DCA2584800013CD66/\\$File/1599%20Final%20PSD%20-%20Mar-Apr%202021.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/B8099D37BBC59F0DCA2584800013CD66/$File/1599%20Final%20PSD%20-%20Mar-Apr%202021.pdf).
- Medical Services Advisory Committee (MSAC). Application No. 1598 – Genetic testing for diagnosis of inheritable cardiac rhythm disorders. Public Summary Document. Canberra, Australie : MSAC - Australian Government; 2020. Disponible à : [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/CE612E4A44B40BEDCA258480000BD9C0/\\$File/1598%20Final%20PSD\\_Nov2020.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/CE612E4A44B40BEDCA258480000BD9C0/$File/1598%20Final%20PSD_Nov2020.pdf).
- Musunuru K, Hershberger RE, Day SM, Klinedinst NJ, Landstrom AP, Parikh VN, et al. Genetic testing for inherited cardiovascular diseases: A scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med* 2020;13(4):e000067.
- National Health Service (NHS). National Genomic Test Directory for rare and inherited disease. Londres, Angleterre : NHS; 2021. Disponible à : <https://www.england.nhs.uk/publication/national-genomic-test-directories/>.
- Poninska JK, Bilinska ZT, Franaszczyk M, Michalak E, Rydzanicz M, Szpakowski E, et al. Next-generation sequencing for diagnosis of thoracic aortic aneurysms and dissections: Diagnostic yield, novel mutations and genotype phenotype correlations. *J Transl Med* 2016;14(1):115.

- Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: Document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm* 2013;10(12):1932-63.
- Rehm HL. Disease-targeted sequencing: A cornerstone in the clinic. *Nat Rev Genet* 2013;14(4):295-300.
- Semsarian C. Diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy – Position statement. Sydney, Australie : Cardiac Society of Australia and New Zealand (CSANZ); 2016. Disponible à : [https://www.csanz.edu.au/wp-content/uploads/2017/07/Hypertrophic-Cardiomyopathy\\_ratified\\_25-Nov-2016.pdf](https://www.csanz.edu.au/wp-content/uploads/2017/07/Hypertrophic-Cardiomyopathy_ratified_25-Nov-2016.pdf).
- Sikkema-Raddatz B, Johansson LF, de Boer EN, Almomani R, Boven LG, van den Berg MP, et al. Targeted next-generation sequencing can replace Sanger sequencing in clinical diagnostics. *Hum Mutat* 2013;34(7):1035-42.
- Statland JM, Fontaine B, Hanna MG, Johnson NE, Kissel JT, Sansone VA, et al. Review of the diagnosis and treatment of periodic paralysis. *Muscle Nerve* 2018;57(4):522-30.
- Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FC, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy: Executive summary. *Heart Rhythm* 2019;16(11):e373-e407.
- Wilson RD, De Bie I, Armour CM, Brown RN, Campagnolo C, Carroll JC, et al. Joint SOGC-CCMG opinion for reproductive genetic carrier screening: An update for all Canadian providers of maternity and reproductive healthcare in the era of direct-to-consumer testing. *J Obstet Gynaecol Can* 2016;38(8):742-62.e3.
- Yamagata K, Horie M, Aiba T, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, et al. Genotype-phenotype correlation of SCN5A mutation for the clinical and electrocardiographic characteristics of probands with Brugada syndrome: A Japanese multicenter registry. *Circulation* 2017;135(23):2255-70.

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

**Québec** 

### Siège social

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

### Bureau de Montréal

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

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

