

Panels des maladies musculaires  
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 musculaires par séquençage 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**

#### **Auteure et auteur principaux**

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

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

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

#### **Coordonnateurs scientifiques**

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

#### **Directrice**

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

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

Renaud Lussier, M.S.I.

#### **Soutien administratif**

Christine Lemire

---

### **Équipe de l'édition**

Denis Santerre  
Hélène St-Hilaire  
Nathalie Vanier

#### **Sous la coordination de**

Renée Latulippe, M.A.

#### **Avec la collaboration de**

Littera Plus, révision linguistique  
Mark A. Wickens, traduction

---

### **Dépôt légal**

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2022  
Bibliothèque et Archives Canada, 2022  
ISBN 978-2-550-90934-7 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2022

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.  
Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Panels des maladies musculaires par séquençage nouvelle génération – Rapport d'évaluation sur le rapatriement d'analyses réalisées hors Québec. État des connaissances rédigé par Catherine Gravel et Simon Bélanger. Québec, Qc : INESSS; 2022. 24 p.

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

## Comité consultatif

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

**M<sup>me</sup> Nancy Anoja**, conseillère en génétique certifiée, Centre universitaire de santé McGill (CUSM), Institut et hôpital neurologiques de Montréal et Hôpital de Montréal pour enfants

**D<sup>r</sup> Romain Cayrol**, neuropathologiste, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

**M<sup>me</sup> Khadijé Jizi**, conseillère en génétique certifiée, CHU Sainte-Justine

**D<sup>r</sup> Xavier Rodrigue**, physiatre, CHU de Québec – Université Laval, Hôpital de l'Enfant-Jésus et médecine de réadaptation, Institut de réadaptation en déficience physique de Québec (IRDPQ), CIUSSS de la Capitale-Nationale

**D<sup>r</sup> Jean-François Soucy**, généticien médical spécialisé en génétique moléculaire clinique, CHU Sainte-Justine

**D<sup>r</sup> Paolo Vitali**, neurologue, Institut universitaire en santé mentale Douglas, Département de neurologie et neurochirurgie, Faculté de médecine, Université McGill

## Déclaration d'intérêts

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

## Responsabilité

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

# TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	IV
SIGLES ET ACRONYMES.....	VII
1 MISE EN CONTEXTE ET MANDAT.....	1
2 MÉTHODE.....	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 CONTEXTE CLINIQUE.....	4
4.1 Brève description de la maladie.....	4
4.2 Population ciblée.....	4
4.2.1 Indications et critères cliniques.....	4
4.2.2 Exclusions.....	5
4.3 Algorithme clinique proposé.....	5
4.3.1 Panels ciblés et panel exhaustif.....	7
4.3.2 Désordres particuliers.....	7
4.3.3 Prescription des analyses.....	7
5 VALIDITÉ CLINIQUE.....	8
5.1 Preuves fournies par le demandeur.....	8
5.1.1 Validité clinique des gènes sélectionnés.....	8
5.1.2 Rendement diagnostique.....	8
6 UTILITÉ CLINIQUE.....	9
6.1 Perspective du demandeur.....	9
6.2 Positionnement international sur l'analyse de panels par SNG dans la prise en charge des conditions visées.....	9
7 CONSIDÉRATIONS D'IMPLANTATION.....	11
7.1 Volet clinique.....	11
7.1.1 Algorithme clinique proposé.....	11
7.2 Volet organisationnel.....	12
7.2.1 Qualité du service offert au Québec.....	12
7.2.2 Planification des besoins, disponibilité des ressources et répercussions sur les interventions subséquentes.....	13
7.2.3 Gestion des demandes d'analyse et de l'accès aux données de séquençage de l'exome.....	14

7.3	Dimensions éthiques, sociales et juridiques .....	14
7.3.1	Divulgence des variants de signification incertaine .....	14
7.3.2	Accès aux données de séquençage de l'exome et divulgation des découvertes fortuites .....	15
7.3.3	Qualité et uniformisation du service à travers la province.....	15
7.3.4	Trajectoire de soins et répercussions sur le patient et sa famille.....	15
8	ANALYSES ÉCONOMIQUES.....	17
8.1	Revue de la documentation scientifique .....	17
8.2	Impact budgétaire.....	17
8.3	Autres considérations de nature économique.....	21
9	CONCLUSION .....	22
	RÉFÉRENCES.....	23

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Portrait des analyses effectuées pour établir le diagnostic moléculaire des maladies musculaires .....	19
Tableau 2	Impact budgétaire de l'introduction au répertoire de panels virtuels de gènes associés aux maladies musculaires analysés à partir du séquençage de l'exome et autres analyses moléculaires ciblées.....	20

## LISTE DES FIGURES

Figure 1	Algorithme clinique proposé pour l'investigation des maladies musculaires .....	6
----------	---	---

# RÉSUMÉ

## Mise en contexte et mandat

Les demandes d'autorisation visant des services de biologie médicale non disponibles au Québec concernent majoritairement le séquençage à très 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 cette technologie, 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 de l'analyse des panels de gènes analysés par SNG destinés au diagnostic moléculaire des maladies musculaires.

## 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 associées à l'utilisation d'un test par SNG pour établir le diagnostic de maladies musculaires 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 des analyses proposées. Les constats finaux sont issus de la triangulation des données scientifiques, des positions des principales sociétés savantes consultées ainsi que des données contextuelles et des savoirs expérientiels recueillis.

## Contextes cliniques et analyses proposées

Les maladies musculaires constituent un groupe de maladies hétérogènes qui peuvent être acquises ou héréditaires. Elles se présentent à tout âge et sous différentes formes. Les maladies musculaires ont des conséquences qui touchent plusieurs systèmes (osseux, respiratoire, cardiaque, digestif) et peuvent compromettre significativement la qualité de vie des personnes atteintes, voire leur pronostic vital. Pour soutenir une prise en charge optimale des patients atteints, les causes de l'affaiblissement musculaire doivent être recherchées, notamment afin de différencier les neuropathies motrices, les myasthénies et les myopathies. Ainsi, pour identifier ou confirmer l'étiologie génétique d'une maladie musculaire (corrélation génotype / phénotype), le demandeur propose le déploiement d'une offre de services comportant cinq panels virtuels de gènes associés

aux maladies musculaires analysées à partir des données de séquençage de l'exome. Les panels proposés couvrent les différentes formes de dystrophie musculaire, de myopathie congénitale, de myasthénie congénitale, de rhabdomyolyse et les cas d'hyperthermie maligne.

### **Validité et utilité clinique**

En génétique héréditaire, la validité clinique d'un panel multigénique analysé par séquençage est, entre autres, déterminée par l'association des gènes du panel à la maladie ciblée. Le panel devrait donc inclure tous les gènes pour lesquels des variants ont été clairement reconnus responsables de la maladie (variants pathogéniques). Pour les panels proposés, un total de 145 gènes a été retenu. Le choix de ces gènes a été effectué en s'appuyant notamment 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 disponibles, le rendement diagnostique des analyses proposées, pour une population de patients venant des cliniques externes de neurologie et de génétique à travers le Canada, serait d'environ 22 % pour la population pédiatrique et de près de 14 % pour la population adulte. Bien que des traitements soient disponibles pour certaines maladies, les panels de gènes des maladies musculaires sont principalement à visées diagnostique et pronostique. L'identification d'une cause génétique pour des cas pédiatriques sévères peut également mener à l'offre de diagnostic prénatal.

Sept documents publiés par des sociétés savantes ont permis d'étayer l'utilité clinique du SNG dans la prise en charge des maladies musculaires. On retient que le séquençage de panels de gènes ou de l'exome jouent un rôle critique dans le diagnostic, l'investigation, la gestion et la surveillance des maladies neuromusculaires. Ils peuvent également contribuer à réduire le besoin de recourir à la biopsie musculaire comme investigation de première intention, avoir un effet psychologique important en mettant fin à l'errance diagnostique et permettre aux patients de participer à des essais cliniques.

### **Considérations d'implantation**

Les renseignements issus de la littérature et de la consultation des experts convergent sur le fait que les tests génétiques doivent être priorisés sur la base d'une combinaison de données relatives à la présentation et à l'examen cliniques, aux antécédents familiaux et aux résultats de biopsie et de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) musculaire. À cet égard, pour soutenir le déploiement de cette offre de services et le recours optimal à ces analyses, un algorithme clinique est présenté. Une consultation en neurologie ou en génétique médicale ainsi que la présence de critères cliniques et paracliniques sont préalables à l'analyse. À la lumière des consultations réalisées, l'offre de services relative au diagnostic moléculaire des maladies musculaires apparaît globalement en accord avec les besoins des patients. Néanmoins, des experts consultés sont d'avis que la pertinence d'ajouter certaines analyses pour compléter cette offre devrait être explorée.

Lors des consultations, des préoccupations d'ordre plus générique et non spécifiquement applicables aux panels musculaires ont également été relevées. Certains experts sont d'avis que la qualité du service de diagnostic moléculaire, de même que le temps de réponse, devront être comparables à ceux actuellement offerts par les laboratoires externes et être uniformes dans toute la province. Des préoccupations font référence à l'absence de politiques claires sur la gestion et la divulgation des variants de signification incertaine, sur l'accès aux données de séquençage de l'exome advenant un résultat négatif par panel et sur la divulgation des découvertes fortuites ou secondaires. En effet, selon l'exhaustivité de la méthode analytique employée, il existe un risque de découvrir des variants incertains ou inattendus qui peuvent complexifier le conseil génétique. Par ailleurs, de l'avis de certains experts, des répercussions sur les interventions subséquentes sont à prévoir, notamment en conseil génétique et en clinique des maladies neuromusculaires.

### **Analyse économique**

Aucune étude d'efficacité transposable au contexte québécois n'a été repérée. L'INESSS n'est donc pas en mesure de statuer sur l'efficacité des panels musculaires analysés par SNG en contexte clinique.

En ce qui concerne l'analyse d'impact budgétaire, l'introduction au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* des panels virtuels de gènes associés aux maladies musculaires et d'autres analyses moléculaires ciblées pourrait générer des économies de près de 600 000 \$ à 1,9 M\$ sur trois ans. Bien que les analyses de sensibilité tiennent compte de la variation du nombre de tests, il n'est pas prévu que le volume des analyses augmente de façon significative sur un horizon temporel de trois ans. À cet égard, le MSSS devrait mettre en œuvre des actions pour s'en assurer. Par ailleurs, des coûts pourraient être à prévoir afin d'offrir un niveau de service analytique et postanalytique équivalent à celui actuellement proposé par les laboratoires hors Québec.

### **Conclusion**

Les constats et conclusions du présent rapport sont fondés sur une revue rapide de la littérature scientifique et grise de même que sur les données contextuelles et les savoirs expérientiels recueillis. La démarche consiste en une analyse sommaire des risques pour guider la décision ministérielle dans le rapatriement des panels de gènes destinés au diagnostic moléculaire des maladies musculaires. Dans le cadre du présent exercice, aucune préoccupation importante n'a été relevée à cet égard et l'information recueillie soutient la pertinence de rapatrier ces analyses. Toutefois, des incertitudes liées à la disponibilité des ressources et à l'organisation des services entourant la réalisation de cette démarche au Québec ont été mises en lumière et devraient être explorées pour assurer une implantation optimale. Les conclusions sur les économies potentielles annoncées incitent également à la prudence.

# SUMMARY

## Next-generation sequencing (NGS) panels for muscle disease

### 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 this technology, 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 services and requires reflection along these lines.

At MSSS's request, INESSS is conducting a rapid assessment of the relevance of, the issues surrounding and, when appropriate, the optimal implementation mechanisms for repatriation of these tests, from the overall perspective of Québec's healthcare system. The present report deals specifically with the analysis of gene panels by NGS for the molecular diagnosis of muscle diseases.

### 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 syntheses of data or recommendations concerning the use of an NGS test to diagnose muscle diseases were retained. INESSS set up an advisory committee, whose members were invited to express their views on the various issues associated with repatriation of the proposed tests. The final findings are based on the triangulation of the scientific data, the positions of the main learned societies consulted, and the contextual data and experiential knowledge that were gathered.

### Clinical contexts and proposed tests

Muscle diseases are a heterogeneous group of disorders. They can be acquired or inherited. They occur at any age and in different forms. Muscle diseases have multisystem consequences (bone, respiratory, cardiac, digestive) and can significantly compromise the individual's quality of life or even life expectancy. To support optimal patient management, the causes of muscle weakness must be investigated, specifically, to differentiate between motor neuropathies, myasthenias and myopathies. Thus, to identify or confirm the genetic etiology of a muscle disease (genotype-phenotype correlation), the requester proposes launching an offer of services involving five virtual muscle disease gene panels analyzed from exome sequencing data. The proposed

panels cover the different forms of muscular dystrophy, congenital myopathy, congenital myasthenia and rhabdomyolysis, as well as cases of malignant hyperthermia.

### **Validity and clinical utility**

In hereditary genetics, the clinical validity of a multigene panel analyzed by sequencing is, among other things, determined by the association of the genes in the panel with the target disease. The panel should therefore include all the genes for which variants have been clearly identified as being responsible for the disease (pathogenic variants). For the proposed panels, a total of 145 genes were chosen. This selection was based mainly on widely recognized resources, such as PanelApp (Genomics England, United Kingdom) and ClinGen (National Institutes of Health, United States of America).

Based on the available data, the diagnostic performance of the proposed tests, for a patient population from neurology and genetics outpatient clinics across Canada, would be approximately 22% for the pediatric population and close to 14% for adults. Although treatments are available for some diseases, muscle disease gene panels are used primarily for diagnostic and prognostic purposes. The identification of a genetic cause in severe pediatric cases can also lead to an offer of prenatal diagnosis.

Seven publications from learned societies support the clinical utility of NGS in the management of muscle diseases. They note that gene panel or exome sequencing plays a crucial role in the diagnosis, investigation, management and monitoring of neuromuscular diseases. They can also help reduce the need for a muscle biopsy as the first line of investigation, have a significant psychological effect by ending the search for a diagnosis, and enable patients to participate in clinical trials.

### **Implementation considerations**

Information gathered from the literature and the expert consultations concur that genetic testing should be prioritized based on a combination of data from the clinical presentation and examination, the family history and the results of biopsy and muscle magnetic resonance imaging (MRI). In this regard, to support the launch of this offer of services and the optimal use of these tests, a clinical algorithm is presented. A neurology or medical genetics consultation and the presence of clinical and paraclinical criteria are preconditions for testing. Overall, in light of the expert consultations, the offer of services for the molecular diagnosis of muscle diseases appears to be in line with patient needs. Nevertheless, some of the experts consulted believe that the relevance of adding certain tests to supplement this offer should be explored.

Concerns of a more generic nature that do not specifically pertain to muscle panels were raised during the expert consultations. Some of the experts are of the opinion that the quality of the molecular diagnostic service and the turnaround time must be comparable to those currently offered by outside laboratories and be uniform across the province. Some concerns were raised regarding the absence of clear policies on the management and disclosure of variants of uncertain significance, on access to exome sequencing data in the event of a negative panel result, and on the disclosure of secondary findings. Indeed, depending on the exhaustiveness of the test method used, there is a risk of

discovering uncertain or unexpected variants, which can complicate genetic counseling. Some of the experts believe that there are likely to be repercussions on subsequent interventions, in particular in genetic counselling and neuromuscular disease clinics.

### **Economic analysis**

No cost-effectiveness studies that could be transposed to the Québec context were identified. INESSS is therefore unable to rule on the efficiency of muscle panels analyzed by NGS in the clinical setting.

Regarding the budget impact analysis, including virtual muscle disease gene panels and other molecular tests of interest in the *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* could generate savings of close to \$600,000 to \$1.9 million over three years. Although the sensitivity analyses take variation in the number of tests into account, the volume of tests is not expected to increase significantly over a three-year time horizon. MSSS should take measures to ensure that this is the case. Costs may be involved to offer a level of testing and post-testing service equivalent to that currently offered by laboratories outside Québec.

### **Conclusion**

The findings and conclusions of this report are based on a rapid review of the scientific and grey literature and on the contextual data and experiential knowledge gathered. The process consisted of a brief risk analysis for guiding MSSS's decision regarding the repatriation of gene panels for the molecular diagnosis of muscle diseases. In the setting of the present exercise, no major concerns were identified in this regard, and the information gathered supports the appropriateness of repatriating such tests. However, uncertainty regarding the availability of resources and the organization of services surrounding this approach in Québec remains and should be explored to ensure optimal implementation. Also, the conclusions regarding the potential savings should be viewed with caution.

## SIGLES ET ACRONYMES

AANEM	American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine
AAN	American Academy of Neurology
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
CHU	Centre hospitalier universitaire
CHUQ	Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval
CHUS	Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
CHUSJ	Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CQGC	Centre québécois en génomique clinique
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
DMFSH	Dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale
DMOP	Dystrophie musculaire oculopharyngée
DSQ	Dossier santé Québec
EFNS	European Federation of the Neurological Societies
EMGQN	European Molecular Genetics Quality Network (EMGQN)
FILNEMUS	Filière Nationale des Maladies Neuromusculaires Rares
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ISCCCM	International Standard of Care Committee for Congenital Myopathies
MSAC	Medical Services Advisory Committee
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
RQDM	Réseau québécois de diagnostic moléculaire
SNG	Séquençage de nouvelle génération
VNC	Variants de nombre de copies
VNS	Variants de nucléotides simples
VSI	Variants de signification incertaine
WES	Séquençage de l'exome entier (de l'anglais <i>Whole Exome Sequencing</i> )



# 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 très haut débit de plusieurs gènes en simultané selon une approche dite de nouvelle génération. Or, les laboratoires québécois 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 tests, 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 analysés par SNG destinés au diagnostic moléculaire des maladies musculaires.

## 2 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 locaux. Seuls les documents de synthèse ou présentant des recommandations relatives à l'utilisation d'un test par SNG pour établir le diagnostic moléculaire de maladies musculaires 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 de l'analyse proposé. 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 (annexe A).

## **3 ANALYSE ÉVALUÉE**

### **3.1 Demandeur et laboratoires désignés**

La demande provient du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) de l'Estrie – CHUS. Selon la cartographie actuelle du RQDM, les laboratoires du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, du Centre universitaire de santé McGill (CUSM) et du Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ) ont été désignés pour réaliser ces analyses par SNG. Plus d'information concernant les désignations respectives de chacun des laboratoires est présentée à la [figure 1](#).

### **3.2 Nom et objectif de l'analyse**

Le groupe de panels des maladies musculaires analysées par SNG a pour objectif d'identifier ou de confirmer l'étiologie d'une présentation clinique suggestive d'une maladie musculaire d'origine génétique (corrélation génotype / phénotype).

### **3.3 Méthode analytique proposée**

Il s'agit de panels virtuels de gènes associés aux maladies musculaires, qui seront analysés à partir des données de séquençage de l'exome (ou WES, de l'anglais *Whole Exome Sequencing*) effectué au Centre québécois en génomique clinique (CQGC).

## 4 CONTEXTE CLINIQUE

### 4.1 Brève description de la maladie

Les maladies musculaires constituent un groupe de maladies hétérogènes qui peuvent être acquises ou héréditaires. Elles se présentent à tout âge et sous différentes formes, mais la caractéristique principale des atteintes musculaires primaires est la faiblesse des muscles atteints. Les maladies musculaires ont des conséquences qui touchent plusieurs systèmes (osseux, respiratoire, cardiaque, digestif). Les causes de l'affaiblissement musculaire doivent être investiguées afin de différencier les neuropathies périphériques, les atteintes de la jonction neuromusculaire et les myopathies [Ghaoui *et al.*, 2013].

### 4.2 Population ciblée

#### 4.2.1 Indications et critères cliniques

Ce groupe de panels concerne les patients chez qui on suspect une maladie musculaire parmi les suivantes :

- Dystrophie musculaire;
- Myopathie congénitale;
- Myasthénie congénitale;
- Rhabdomyolyse;
- Hyperthermie maligne.

Une consultation neurologique ou génétique ainsi que la présence de critères cliniques – faiblesse, insuffisance respiratoire inexpliquée, fatigabilité, myalgie, crampes ou rhabdomyolyse – et paracliniques – anomalie du taux de créatine kinase, de l'électromyogramme, de la biopsie musculaire ou de l'imagerie par résonance magnétique – sont préalables à l'analyse.

Ces panels seront d'abord offerts en contexte postnatal uniquement<sup>1</sup>. L'identification d'une cause génétique pour des cas pédiatriques sévères pourrait toutefois mener à l'offre d'un diagnostic prénatal. Le cas échéant, celui-ci sera établi par séquençage de type Sanger ciblant les variants familiaux préalablement identifiés.

---

<sup>1</sup> Selon l'information préliminaire obtenue par l'INESSS, il a été convenu par le RQDM que les échantillons prénataux ne seraient pas analysés sur la plateforme du CQGC par séquençage de l'exome ou panels multigéniques, et ce, jusqu'à l'élaboration d'une politique portant sur les analyses génomiques prénatales par le RQDM.

### 4.2.2 Exclusions

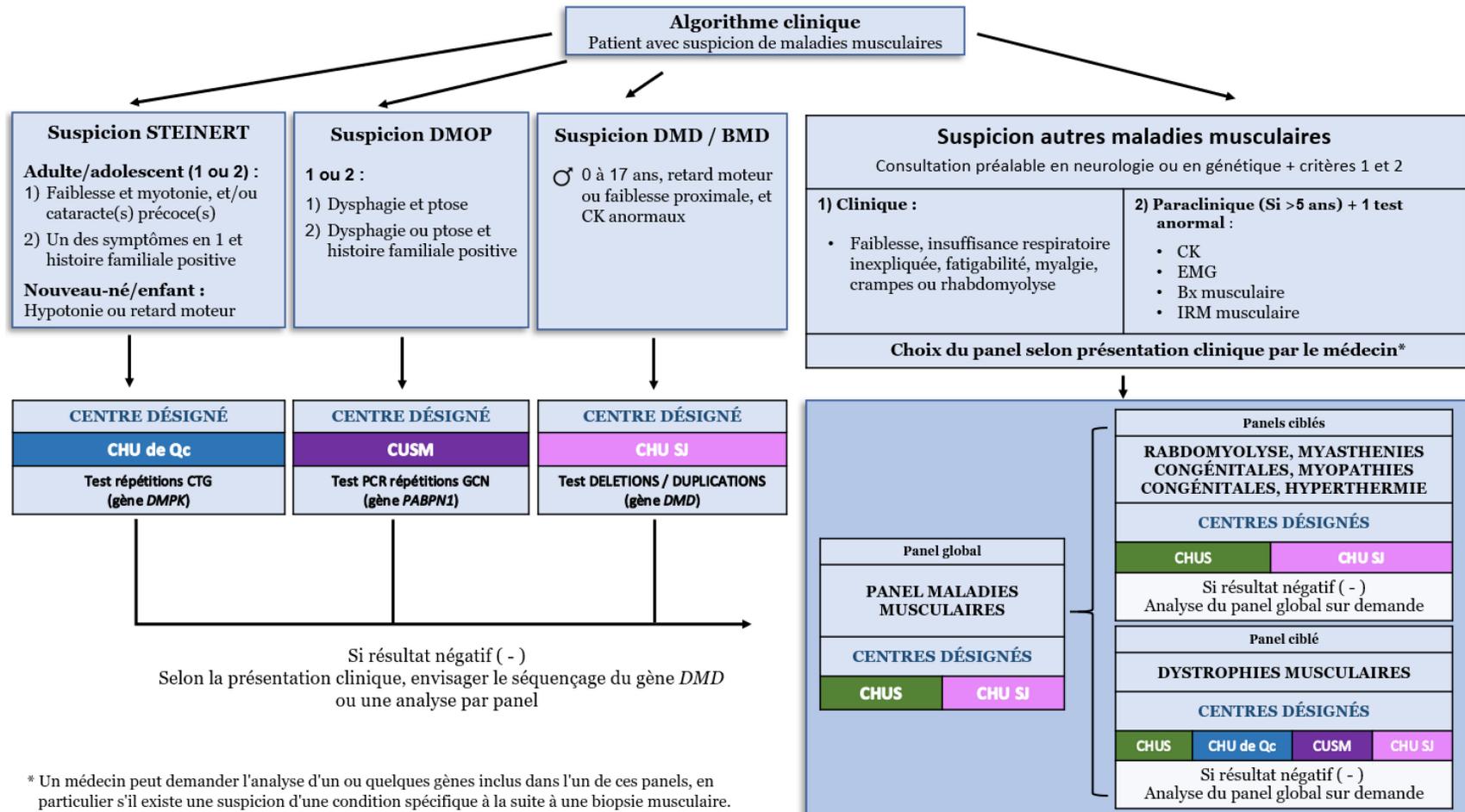
Les panels des maladies musculaires ne sont pas indiqués pour les patients chez qui on suspecte les conditions cliniques suivantes :

- dystrophies musculaires de Duchenne, de Becker, de Steinert ou oculopharyngée pour lesquelles le gène et l'anomalie de séquence en cause sont connus et des tests ciblés sont disponibles – les panels musculaires pourraient être envisagés en cas de résultat négatif de l'analyse ciblée;
- amyotrophies spinales ou neuropathies, sauf en présence d'une composante mixte de myopathie;
- maladies musculaires pour lesquelles une cause mitochondriale est suspectée; les gènes mitochondriaux et nucléaires seront analysés par un autre panel plus complet effectué par SNG;
- arthrogryposes – les gènes associés à cette condition devraient être inclus dans un autre panel plus complet qui couvre également les causes de l'arthrogrypose d'origine centrale.

### 4.3 Algorithme clinique proposé

Un algorithme clinique ([figure 1](#)) a été élaboré par le demandeur en collaboration avec des neurologues en clinique neuromusculaire et d'autres généticiens des centres désignés. La liste des experts consultés par le demandeur est présentée à l'annexe G. L'algorithme tient compte des analyses actuellement offertes dans le réseau pour ces conditions et présente les critères cliniques proposés pour chacune des indications ciblées. Selon le demandeur, ces critères serviront au prétriage des demandes, mais les cas qui ne se conformeront pas à ces critères seront évalués par le médecin approbateur pour en déterminer la pertinence.

**Figure 1** Algorithme clinique proposé pour l'investigation des maladies musculaires



Source : Document de validation de l'analyse fourni par le demandeur en date du 15 mars 2021.

Sigles : BMD : dystrophie musculaire de Becker (de l'anglais *Becker muscular dystrophy*); Bx : biopsie; CK : créatine kinase; DMD : dystrophie musculaire de Duchenne; DMOP : dystrophie musculaire oculopharyngée; EMG : électromyogramme; IRM : imagerie par résonance magnétique.

#### **4.3.1 Panels ciblés et panel exhaustif**

Compte tenu du chevauchement de la présentation clinique des conditions ciblées, un panel global de 145 gènes sera offert ainsi que 5 sous-panels, soit un panel spécifique aux dystrophies musculaires (71 gènes), aux rhabdomyolyses (25 gènes), aux myopathies congénitales (48 gènes), aux myasthénies congénitales (22 gènes) et aux hyperthermies malignes (3 gènes). Certains gènes figurent dans plus d'un sous-panel alors que d'autres sont inclus dans le panel global uniquement. L'approche par panels spécifiques permet de limiter le risque de découverte de variants de signification incertaine (VSI).

Dans le cas d'un résultat négatif pour l'un des panels ciblés, les gènes additionnels contenus dans le panel global seront démasqués et analysés de manière réflexive, à moins d'avis clinique contraire.

#### **4.3.2 Désordres particuliers**

Par ailleurs, le demandeur souligne que l'analyse pourra être restreinte à un ou quelques gènes inclus dans le panel global si spécifié par le médecin requérant sur la demande d'analyse. À titre d'exemple, cela pourrait être indiqué dans le contexte d'une perte de protéines spécifique observée en immunohistochimie sur biopsie musculaire.

#### **4.3.3 Prescription des analyses**

Selon le demandeur, afin de faciliter l'accès aux tests génétiques – particulièrement en région où il n'y a pas de neurologue spécialiste en maladies neuromusculaires ni de service de génétique médicale – la prescription pourra être effectuée par des neurologues dits généraux. Selon le RQDM, une formation organisée par le programme de développement professionnel continu de génétique médicale sera dispensée aux prescripteurs non-génétiens pour les aider à rédiger les ordonnances, à interpréter les résultats et à connaître les indications qui justifient d'orienter le patient vers un spécialiste. Malgré cette formation, il demeure que les prescripteurs pourront bénéficier d'un soutien additionnel pour discuter du résultat d'un test. À cet égard, il est prévu que chaque laboratoire qui offre le service d'analyse fasse partie d'un réseau de spécialistes cliniques affiliés afin d'assurer un soutien à distance, par exemple par des consultations virtuelles.

## 5 VALIDITÉ CLINIQUE

En génétique héréditaire, la validité clinique de l'analyse d'un panel multigénique effectuée 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 pour lesquels des variants ont été clairement reconnus comme responsables de la maladie (variants pathogéniques).

### 5.1 Preuves fournies par le demandeur

#### 5.1.1 Validité clinique des gènes sélectionnés

La liste des gènes inclus dans les différents panels des maladies musculaires a été déterminée par le RQDM en s'appuyant, notamment, sur des ressources largement reconnues telles que PanelApp (Genomics England, Royaume-Uni) et ClinGen (National Institutes of Health, États-Unis). La démarche et le rationnel de décision sont intégralement présentés à l'annexe H. La liste des gènes inclus dans les différents panels ainsi que le niveau de preuve scientifique associé y sont également présentés (tableau H-1 au tableau H-6).

En résumé, un total de 193 gènes ont été considérés à la suite de la consultation de la littérature et d'experts locaux, desquels 145 ont été retenus sur la base des preuves scientifiques disponibles au moment de l'évaluation.

#### 5.1.2 Rendement diagnostique

Selon le demandeur, les rendements diagnostiques des analyses proposées varient selon l'indication clinique et l'application ou non de critères cliniques de sélection [Thuriot *et al.*, 2020; Winder *et al.*, 2020]. Globalement, le rendement diagnostique pour une population de patients pédiatriques et adultes, en provenance des cliniques externes de neurologie et de génétique à travers le Canada, était respectivement de 22,4 % et 13,7 % [Thuriot *et al.*, 2020]. Un âge de moins de 60 ans, la présence d'une atteinte cardiaque, une histoire familiale positive et de forts niveaux d'enzymes musculaires (CK >1 000 IU/L) sont associés à un rendement diagnostique accru. Une tendance non significative d'un taux accru de diagnostics formulés par les spécialistes des maladies neuromusculaires et les généticiens par rapport aux neurologues généralistes a été observée (17 % c. 9,5 %) [Thuriot *et al.*, 2020].

## 6 UTILITÉ CLINIQUE

### 6.1 Perspective du demandeur

Selon le demandeur, l'analyse des panels musculaires a généralement une visée pronostique. Des traitements sont toutefois disponibles pour certaines myopathies métaboliques mises en cause dans les rhabdomyolyses (p. ex. diète). Dans le cas des myasthénies congénitales, certains traitements peuvent être tentés selon le gène impliqué – p. ex. inhibiteur de l'acétylcholine estérase, 3,4-diaminopyridine, salbutamol, éphédrine, fluoxétine, etc. [Finsterer, 2019]. De plus, il existe un traitement spécifique par remplacement enzymatique pour la glycogénose de type II (maladie de Pompe), et des essais cliniques sont en cours pour d'autres conditions [Sarah *et al.*, 2021].

Par ailleurs, comme précisé précédemment, l'identification d'une cause génétique pour les cas pédiatriques sévères peut mener à l'offre d'un service de diagnostic prénatal et de conseils en génétique.

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

La recherche documentaire a permis de repérer sept publications de sociétés savantes concernant l'analyse par SNG de panels de gènes pour établir le diagnostic des maladies musculaires. Les principales recommandations et conclusions sont résumées dans les paragraphes suivants. L'ensemble des données extraites est présenté à l'annexe E.

Selon le guide de pratique clinique de l'European Molecular Genetics Quality Network (EMGQN) sur les analyses génétiques des dystrophinopathies, le SNG présente de nombreux avantages techniques (amélioration de la rentabilité, de l'adaptabilité, de la résolution) et il peut améliorer la détection du mosaïcisme somatique de bas niveau chez les mères des patients par rapport au séquençage Sanger. Le séquençage du génome entier est de plus en plus souvent adopté par les laboratoires de génétique. Il peut être une méthode de choix pour la détection sensible et spécifique des variants de nombre de copies (CNV) et des variants de nucléotides simples (SNV) [Fratter *et al.*, 2020].

En France, la section de diagnostic génétique de la Filière Nationale des Maladies Neuromusculaires Rares (FILNEMUS) a mis en application une stratégie de diagnostic uniforme et consensuelle à l'échelle nationale dans les neuf laboratoires cliniques qui offrent le SNG pour établir le diagnostic moléculaire des myopathies. La stratégie repose sur une liste de 199 gènes définie selon les 13 principaux groupes de myopathies en fonction de critères cliniques et histologiques. Pour chaque groupe, la stratégie consiste en l'analyse d'une liste de gènes de base suivie, en cas de résultat négatif, par l'analyse réflexive d'une liste exhaustive de gènes. L'analyse exhaustive peut être effectuée en première intention pour des cas particulier [Krahn *et al.*, 2019].

Selon l'American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM), malgré leurs coûts, les analyses de gènes uniques dans les cas de phénotypes

caractéristiques, en plus des panels de gènes ou d'autres techniques d'analyse exhaustive, comme le séquençage de l'exome entier, jouent un rôle critique dans le diagnostic, l'investigation appropriée et le suivi des maladies neuromusculaires.

Les investigations moléculaires peuvent, entre autres, [Kassardjian *et al.*, 2016] :

- 1) être rentables en évitant les dommages potentiels;
- 2) aider à la gestion de la maladie;
- 3) améliorer l'impact psychologique sur les patients et les membres de leur famille en confirmant le diagnostic;
- 4) aider à la planification familiale;
- 5) permettre aux patients de participer aux essais cliniques et d'être inscrits aux registres.

Selon l'International Standard of Care Committee for Congenital Myopathies (ISCCCM), l'utilisation croissante du séquençage ciblé sous-exomique, de l'exome et du génome entier comme outil de diagnostic dans la pratique clinique est susceptible de réduire le besoin de biopsies musculaires comme investigation de première intention. En général, les tests génétiques doivent être priorisés sur la base d'une combinaison d'informations relatives à la présentation et à l'examen cliniques, aux antécédents familiaux, aux résultats de biopsie et de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) musculaire. L'ISCCCM souligne toutefois le risque de découverte de variants de signification incertaine et l'intérêt de consulter, au besoin, le laboratoire ou un service neuromusculaire spécialisé en cas d'incertitude relativement aux résultats [North *et al.*, 2014].

Les lignes directrices de l'American Academy of Neurology (AAN) sont favorables à l'utilisation du SNG chez les individus atteints d'une dystrophie musculaire congénitale qui n'ont pas de mutation connue dans un des gènes couramment associés à cette maladie ou qui ont un phénotype dont les origines génétiques ne sont pas bien caractérisées. L'AAN recommande un conseil génétique pour aider les familles dans leur planification familiale [Kang *et al.*, 2015].

Les recommandations de l'European Federation of the Neurological Societies (EFNS) concernant le diagnostic moléculaire des myopathies stipulent que, chez les patients qui présentent certains phénotypes distinctifs et des antécédents familiaux évocateurs, un diagnostic moléculaire peut être fait sans investigations supplémentaires. Dans de tels cas, une analyse du gène respectif doit être effectuée sans biopsie musculaire. Dans les dystrophies des ceintures, les dystrophies congénitales et les myopathies congénitales, une biopsie est nécessaire pour collecter des données sur le phénotype morphologique et moléculaire par analyse microscopique et d'expression protéique. Ces données guideront ensuite le choix du test génétique approprié [Burgunder *et al.*, 2011].

Le Medical Services Advisory Committee (MSAC), comité australien d'évaluation des technologies de la santé, se penche actuellement sur l'évaluation du test génétique pour établir le diagnostic des maladies neuromusculaires familiales ou d'apparition hâtive. Une rencontre des membres d'un comité dont le mandat est délibératif est prévue à la fin de juillet 2021 [MSAC, 2021].

## 7 CONSIDÉRATIONS D'IMPLANTATION

### 7.1 Volet clinique

#### 7.1.1 Algorithme clinique proposé

Selon certains experts consultés, les myotonies congénitales sont sous-représentées dans l'algorithme clinique proposé par le demandeur. L'analyse ciblée pour les répétitions du gène *CNBP* (alias *ZNF9*), responsable de la dystrophie myotonique de type 2 (DM2), devrait être envisagée. En effet, chez l'adulte symptomatique présentant une myotonie et une faiblesse musculaire, la DM2 constitue un des diagnostics différentiels de la maladie de Steinert (DM1) [Meola, 2020]. L'ajout de cette analyse ciblée permettrait de bonifier l'algorithme d'investigation des maladies musculaires et de distinguer ces deux entités sur les plans de la nomenclature et moléculaire. La myotonie, l'hypotonie, le retard moteur, les troubles respiratoires ou de succion chez le nouveau-né devraient figurer dans les critères cliniques et indications du test [Meola, 2020].

De l'avis de certains experts, afin de couvrir l'ensemble des maladies musculaires génétiques, un sous-panel couvrant les canalopathies (*channelopathies*) musculaires héréditaires devrait également être envisagé (p. ex. gène *CLCN1*). Cela est notamment soutenu par la fréquence de cette condition au Saguenay–Lac-Saint-Jean (effet fondateur) et les besoins de cette population selon certains experts consultés. Les formes musculaires se traduisent par une myotonie musculaire, des crampes, la fatigabilité, l'hypertrophie des mollets, une faiblesse intermittente, mais rarement avec rhabdomyolyse. Plus particulièrement, les myotonies associées au gène *CLCN1* (myotonie congénitale de Thomsen et Becker) se manifestent par une difficulté à la décontraction musculaire en relation avec un état d'hyperexcitabilité de la membrane de la fibre musculaire [Maggi et Mantegazza, 2019; Fontaine, 2007]. La dystrophie myotonique de Steinert, la myopathie myotonique proximale et les canalopathies sodiques doivent toujours être prises en considération dans le diagnostic différentiel [Maggi et Mantegazza, 2019].

Il serait autrement utile de préciser dans l'algorithme quels types de maladies musculaires ne seront pas couvertes par les services de diagnostic moléculaire au Québec, par exemple la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (DMFSH) et, le cas échéant, la dystrophie myotonique de type 2 et les canalopathies (voir les paragraphes précédents). Il est potentiellement utile de préciser que ces analyses sont effectuées hors Québec et d'indiquer par quel fournisseur de service (laboratoire), ce qui permettra d'éviter les retards associés à une potentielle confusion dans l'envoi des spécimens et d'uniformiser les pratiques en matière d'ordonnance d'analyses. Des experts ont d'ailleurs souligné que la DMFSH est la troisième maladie musculaire en incidence en Amérique du Nord et qu'elle est donc régulièrement investiguée dans la pratique au Québec.

De l'avis de certains experts, il pourrait également être avantageux d'uniformiser le vocabulaire employé dans l'algorithme en précisant les différentes appellations scientifiques les plus couramment associées à une même maladie (p. ex. maladie de Steinert / dystrophie myotonique de type 1).

## 7.2 Volet organisationnel

### 7.2.1 Qualité du service offert au Québec

Selon les experts consultés, la qualité du service à la clientèle devra être comparable à celle du service qui est actuellement offert par les laboratoires externes, et ce, autant pour les analyses ciblées (p. ex. expansion de répétition, génotypage, etc.) que pour celles effectuées par séquençage à haut débit, notamment en ce qui concerne les éléments suivants :

- **temps de réponse** pour l'obtention des résultats d'analyse. Celui-ci est généralement de 3 semaines pour les envois extérieurs et de 1 à 2 semaines pour les cas prioritaires – p. ex. analyses prénatales ou néonatales, accès à un protocole de traitement, etc. Si le contexte ne le permet pas, les résultats devraient à tout le moins être disponibles au cours des trois mois suivant la demande pour les maladies musculaires. Au-delà de ce délai, on rapporte qu'il pourrait y avoir un effet sur le traitement et la réadaptation – p. ex. diagnostic de dystrophie récessive des ceintures avec profil similaire à la DM de Duchenne pour laquelle un traitement précoce de cortisone peut avoir un effet bénéfique. Précisons que le temps de réponse entre l'obtention des résultats d'analyse d'un panel ciblé en première intention et l'obtention des résultats de l'analyse d'un panel global en deuxième intention, advenant un résultat négatif par panel ciblé, aura une incidence sur les habitudes d'ordonnance des cliniciens. Un délai de réponse trop long encouragera les demandes d'un panel global en première intention. Il serait donc important que les requêtes (formulaire d'ordonnance d'analyses moléculaires) offrent la possibilité de demander le panel global de façon réflexive (automatique) advenant un résultat négatif par panel ciblé afin de réduire les délais et les coûts potentiellement associés à une analyse effectuée en deux temps.
- **qualité et fiabilité des résultats.** Selon certains experts consultés, des erreurs ont été observées dans le passé concernant certaines analyses moléculaires effectuées au Québec.
- **convivialité des rapports.**
- **veille scientifique** et de mise à jour des rapports relativement à la reclassification des variants. Il est à noter qu'outre l'accès aux banques de données publiques les grands fournisseurs américains en SNG possèdent des banques de données privées très riches, ce qui leur confère un avantage non négligeable quant à la capacité d'interpréter les variants de signification incertaine.

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

Par ailleurs, des experts ont souligné l'intérêt d'envisager l'offre, à moyen ou long terme, du séquençage du génome complet (ou WGS, de l'anglais *Whole Genome Sequencing*). Cette technique serait plus avantageuse pour certaines conditions cliniques, puisqu'elle présente une meilleure couverture des jonctions intron/exon, des régions riches en répétitions, des variants de nombre de copies et des réarrangements chromosomiques [McInerney-Leo et Duncan, 2020]. Le séquençage du génome complet serait également plus facile et plus rapide à réaliser, puisque l'amplification des exons codants n'est pas effectuée. Une migration vers ce type de plateforme est d'ailleurs en cours dans plusieurs laboratoires qui offrent des services de séquençage à haut débit.

### **7.2.2 Planification des besoins, disponibilité des ressources et répercussions sur les interventions subséquentes**

Plusieurs experts ont souligné l'importance de planifier adéquatement les besoins en conseil génétique et de s'assurer que les ressources seront accessibles dans tout le Québec, y compris dans les régions éloignées pour lesquelles des services par visioconférence devraient être envisagés. En effet, le conseil génétique prétest et post-test devrait être systématiquement offert aux patients compte tenu des impacts potentiels, sur le patient et les apparentés, d'un résultat positif ou de la découverte d'un variant de signification incertaine.

Par ailleurs, face à l'amélioration et à l'accessibilité du diagnostic moléculaire et au développement de nouveaux traitements dans le contexte des maladies musculaires, les centres de réadaptation n'arrivent plus à répondre à la demande par manque de ressources. Il serait donc nécessaire de prévoir les besoins indirects en ressources spécialisées et un rehaussement des effectifs professionnels afin de pouvoir répondre à la demande croissante.

### **7.2.3 Gestion des demandes d'analyse et de l'accès aux données de séquençage de l'exome**

Puisque les panels virtuels des maladies musculaires seront analysés à partir des données de séquençage de l'exome, des demandes d'accès à ces données doivent être anticipées dans les cas avec résultat négatif, entre autres par les généticiens et autres experts qui font de la recherche active sur les maladies concernées. Les contextes cliniques et critères d'accès aux données de l'exome devront être clairement définis, et les demandes devront également faire l'objet d'un processus d'approbation rigoureux et impartial par du personnel compétent.

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

Par ailleurs, l'accès aux données de séquençage de l'exome soulève plusieurs enjeux éthiques et sociaux relativement aux risques de découvertes fortuites qui sont détaillés dans la section suivante.

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

### **7.3.1 Divulgence des variants de signification incertaine**

Le demandeur souligne que le laboratoire pourrait rapporter un variant de signification incertaine (VSI) si le phénotype du patient est particulièrement suggestif, s'il existe de la littérature sur le variant laissant penser qu'il pourrait être pathologique sans satisfaire aux critères de l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) ou s'il révèle d'autres aspects cliniques particuliers. Le caractère rationnel appuyant la décision de divulguer des VSI et les gènes concernés devront être précisés dans le rapport.

L'information générale préalable à l'ordonnance relative au test devra également mentionner les possibilités de découverte de VSI et les critères de divulgation de ceux-ci.

Selon le demandeur, une collaboration étroite sera nécessaire entre les laboratoires de diagnostic moléculaire et les neuropathologistes pour faciliter la reclassification des VSI. Un réseau de neuropathologistes affiliés aux laboratoires devra être créé, pour consultation.

### **7.3.2 Accès aux données de séquençage de l'exome et divulgation des découvertes fortuites**

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

### **7.3.3 Qualité et uniformisation du service à travers la province**

Puisque certains patients des régions éloignées ne peuvent se déplacer (limitation du transport adapté, barrière économique, aidant naturel), des cliniques autonomes avec infirmières sont actuellement en cours de développement, notamment au Saguenay–Lac-Saint-Jean, dans Charlevoix et au Bas-Saint-Laurent. Il est donc primordial que les prélèvements puissent être faits dans ces milieux et dans les délais prescrits.

Un arrimage et une collaboration étroite seront nécessaires entre les laboratoires désignés et les différentes cliniques qui proposent un service en maladies neuromusculaires, notamment celles en région éloignée, afin de pouvoir envisager l'analyse d'autres panels advenant un résultat négatif avec le panel examiné, et cela en fonction de la présentation clinique – pour mettre fin à l'errance diagnostique.

Par ailleurs, l'ordonnance des panels musculaires devrait être réservée aux cliniciens spécialisés et hyperspécialisés dans l'évaluation et la prise en charge des maladies musculaires et qui exercent dans les cliniques destinées aux maladies neuromusculaires (p. ex. généticiens, neurologues) ainsi qu'à certains pédiatres, physiatres, cardiologues et autres cliniciens membres d'équipes multidisciplinaires. Les formations offertes devraient donc être élargies à d'autres professions spécialisées dans la prise en charge des maladies musculaires, notamment aux spécialistes qui exercent dans les régions éloignées.

### **7.3.4 Trajectoire de soins et répercussions sur le patient et sa famille**

Selon certains experts consultés, le diagnostic précoce – ou tout simplement le fait d'avoir un diagnostic moléculaire – revêt certains avantages pour le patient.

Il permet, entre autres :

- d'accéder (la plupart du temps) à une clinique multidisciplinaire en maladies neuromusculaires, car sans diagnostic ces patients sont souvent refusés, particulièrement s'ils sont présymptomatiques. Le fait d'être suivi par une équipe spécialisée dans ces maladies permet d'augmenter le pronostic vital et la qualité de vie.
- de connaître l'évolution de la maladie et d'offrir des services non médicaux appropriés. Par exemple, certaines personnes atteintes de dystrophie sont plus

susceptibles de développer des contractures ou une scoliose. Une intervention précoce et préventive adaptée aux besoins particuliers du patient peut donc être appliquée.

- de dépister les comorbidités. Par exemple, certaines personnes atteintes de dystrophies des ceintures vont aussi avoir une atteinte cardiaque qui nécessite un suivi annuel en cardiologie. D'autres vont développer des cataractes ou une rétinite, des troubles auditifs, une dysphagie et autres.
- d'envisager et de planifier le futur, entre autres relativement aux limitations physiques et psychologiques anticipées. Il est donc possible d'orienter le patient vers les bonnes professions et activités socioculturelles, de prévoir les adaptations futures du domicile ou du moyen de transport, etc.
- d'inscrire les patients dans des regroupements tels que Dystrophie Canada. Sans diagnostic établi, le patient est refusé. Les patients peuvent, entre autres, bénéficier de rencontres avec leurs pairs ainsi que de subventions et participer à des projets de recherche sur les symptômes, traitements ou sur la qualité de vie (banque de données).

Par ailleurs, les experts consultés ont également souligné qu'un résultat de diagnostic moléculaire positif chez un individu comporte des implications non négligeables sur les apparentés et leur qualité de vie. La découverte d'une mutation familiale ou d'un variant de signification incertaine enclenche un processus de dépistage et la possibilité de diagnostic précoce et/ou prénatal. Le diagnostic précoce chez une personne asymptomatique d'une dystrophie peu évolutive et tardive – p. ex. diagnostic à 20 ans d'une dystrophie musculaire oculopharyngée (DMOP) quand les symptômes débutent habituellement à 40 ou 50 ans – peut :

- entraîner des troubles anxiodépressifs;
- être la source de plaintes relatives à l'état physique, par anticipation;
- entraîner des problèmes psychosociaux;
- réduire les performances socioprofessionnelles par anticipation et par crainte;
- nuire aux assurances vie et invalidité.

Il est donc nécessaire que les patients soient adéquatement informés de l'équilibre entre les risques et les avantages, notamment par un conseil génétique pré et postanalyse.

## 8 ANALYSES ÉCONOMIQUES

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 d'impact budgétaire. Une analyse critique des études économiques relevées, notamment quant à la transposabilité 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.

### 8.1 Revue de la documentation scientifique

La stratégie de recherche documentaire (annexe B) a permis de recenser une seule étude qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du SNG pour établir le diagnostic moléculaire des pathologies musculaires [Schofield *et al.*, 2017]. L'analyse de cette étude est présentée plus en détail à l'annexe F. Bien que la qualité méthodologique de cette étude soit jugée acceptable, ses résultats et ses conclusions ne peuvent être appliqués au contexte québécois. En effet, seule la population pédiatrique y est incluse alors que les analyses à rapatrier ciblent à la fois les populations pédiatrique et adulte. De plus, la population de l'étude n'est pas représentative de celle du Québec, puisqu'elle n'inclut que les patients atteints de myopathie congénitale et de dystrophie musculaire congénitale, alors que les analyses proposées au Québec à visent l'ensemble des pathologies musculaires. Ainsi, étant donné l'hétérogénéité des patients suivis au Québec comparativement à ceux de l'étude australienne, les résultats de celle-ci ne sont pas transposables. Ainsi, l'INESSS n'est pas en mesure de statuer sur l'efficacité de l'utilisation d'un panel de gènes par SNG dans le contexte des maladies musculaires.

### 8.2 Impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés au rapatriement et à l'introduction au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* de panels virtuels de gènes associés aux maladies musculaires, qui seront analysés à partir des données de séquençage de l'exome. Elle inclut aussi certains tests moléculaires effectués préalablement à l'analyse des panels musculaires et qui devraient être rapatriés selon certains experts consultés ([tableau 1](#)).

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 la différence de coûts entre les deux scénarios suivants :

- 1) *statu quo* dans lequel les tests concernés ne sont pas introduits au répertoire et les envois hors Québec sont toujours faits; et
- 2) les tests sont ajoutés au répertoire et réalisés au Québec.

L'information qui a permis d'effectuer l'analyse d'impact budgétaire a été obtenue de diverses sources, y compris la consultation d'experts qui collaborent à la prise en charge de patients atteints d'une maladie musculaire. Les principales hypothèses formulées pour les fins de l'analyse sont étayées ci-dessous :

- En 2018-2019, selon le registre des envois hors Québec du MSSS, près de 580 analyses ont été réalisées pour des patients avec suspicion de maladies musculaires. De celles-ci, environ 500 sont ciblées pour un rapatriement. Un portrait du nombre et du coût de ces analyses figure au [tableau 1](#).
- Parmi les analyses à rapatrier, certaines seront réalisées en amont des panels musculaires pour les patients chez qui on soupçonne la dystrophie myotonique de type 2<sup>2</sup> et la dystrophie musculaire oculopharyngée. D'autres, ciblant un seul gène, seront désormais couvertes par les panels.
- Les autres analyses à rapatrier sont celles des panels relatifs aux maladies musculaires dont les myopathies congénitales, les myasthénies congénitales, les rhabdomyolyses, les hyperthermies malignes et les canalopathies<sup>3</sup>.
- L'analyse tient aussi compte du rapatriement des recherches de mutations familiales connues suivant l'identification d'une mutation pathogène chez un cas index – premier individu malade dans une famille.
- Selon la tendance observée dans les envois hors Québec réalisés au cours des trois dernières années, il est anticipé que le nombre d'analyses (tests ciblés et panels) pourrait augmenter d'environ 5 % par année.
- La valeur pondérée des coûts de transport des envois hors Québec est de 111 (code : 70006 au répertoire). Advenant le rapatriement des différentes analyses proposées, la valeur pondérée dont on tiendra compte 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).

---

<sup>2</sup> L'intérêt d'offrir l'analyse ciblée pour la dystrophie myotonique de type 2 (DM2), au même titre que la DM1 (dystrophie de Steinert), a été souligné par les experts consultés et on en a donc tenu compte dans l'analyse d'impact budgétaire en tant qu'analyse à rapatrier (voir section *Lecture d'enjeux - Volet clinique*).

<sup>3</sup> L'intérêt d'offrir l'analyse des gènes associés aux canalopathies (dont le gène *CLCN1* régulièrement analysé hors Québec) a été souligné par les experts consultés. On en a donc tenu compte dans l'analyse d'impact budgétaire en tant qu'analyse à rapatrier (voir section *Lecture d'enjeux - Volet clinique*).

**Tableau 1 Portrait des analyses effectuées pour établir le diagnostic moléculaire des maladies musculaires**

MALADIE MUSCULAIRE, ANALYSE ASSOCIÉE, VALEUR PONDÉRÉE	ANALYSE À RAPATRIER	ENVOIS HQ, N	COÛTS
<b>Dystrophie myotonique de type 1 (Steinert)</b> Expansion de trinuécléotides (gène <i>DMPK</i> ) Code 55214; VP 279	Non	0*	s.o.
<b>Dystrophie musculaire de Duchenne et de Becker</b> Délétion/duplication (gène <i>DMD</i> ) Code 55212; VP 282	Non	0*	s.o.
<b>Dystrophie musculaire fascio-scapulo-humérale*</b> Détermination des haplotypes 4qA/4qB Envois hors Québec	Non	32	s.o.*
<b>Dystrophie myotonique de type 2</b> Expansion de trinuécléotides (gène <i>CNPB</i> ) VP : 279	Oui	26	10 385 \$
<b>Dystrophie musculaire oculopharyngée</b> Expansion de trinuécléotides (gène <i>PABPN1</i> ) VP : 279	Oui	102	26 286 \$
<b>Autres maladies musculaires</b> Panels multigéniques Gènes uniques ( <i>DMD</i> , <i>CLCN1</i> , <i>ANO5</i> etc.) SNG VP : 700	Oui	298 67	536 244 \$ 71 931 \$
<b>Recherche de mutations familiales connues</b> Séquençage Sanger VP 201	Oui	49	21 012 \$
<b>Total</b>		<b>493</b>	<b>665 858 \$</b>

Sigles : HQ : hors Québec; SNG : séquençage de nouvelle génération; s.o. : sans objet; VP : valeur pondérée.

\* Cette analyse n'est pas visée par l'actuelle démarche de rapatriement.

Selon le type de maladie musculaire, des hypothèses additionnelles ont dû être formulées pour tenter d'estimer au mieux l'impact économique du rapatriement de ces analyses.

#### **Dystrophie myotonique de type 2 et dystrophie musculaire oculopharyngée : approches analytiques ciblées**

- En dépit du manque d'information concernant la valeur pondérée de ces analyses, les experts estiment qu'elles seraient similaires à celle qui permet le diagnostic moléculaire de la dystrophie myotonique de Steinert, puisque la technique employée est semblable (expansion de trinuécléotides). Une valeur pondérée de 279 est alors envisagée.
- Advenant un résultat négatif, selon la présentation clinique, un séquençage du gène *DMD* ou une analyse par panel sont envisagés. Ces analyses sont actuellement envoyées hors Québec et prises en considération à la section suivante dans l'estimation des volumes d'analyses en cas de suspicion d'autres maladies musculaires.

## Autres maladies musculaires : approche par panels virtuels de gènes (séquençage de l'exome)

- Pour ces conditions, un séquençage de l'exome est réalisé d'emblée.
- La majorité des cas cliniques (90 %) seraient analysés par panel global.
- Les cas cliniques restants (10 %) seraient analysés par panels ciblés. Toutefois, étant donné le faible rendement diagnostique de ces panels (20 %), la majorité des cas seront en définitive analysés par approche réflexive via le panel global.
- Advenant un résultat négatif suivant le panel global, aucune autre intervention ni aucun autre coût ne sont envisagés.
- La valeur pondérée du séquençage de l'exome au CQGC est estimée à 700, ce qui inclut les coûts liés au temps d'interprétation, à la bio-informatique, à l'analyse par SNaPshot pour valider l'identité du spécimen ainsi qu'à la validation par qPCR et Sanger selon le cas.
- Pour les cas négatifs issus d'une analyse par panel ciblé via une approche réflexive par panel global, de nouveaux coûts d'interprétation estimés à 250 devront être ajoutés.

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 d'analyses projetées.

**Tableau 2 Impact budgétaire de l'introduction au répertoire de panels virtuels de gènes associés aux maladies musculaires analysés à partir du séquençage de l'exome et autres analyses moléculaires ciblées**

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
<b>Scénario <i>statu quo</i></b>				
<b>Nombre d'analyses</b>				
Dystrophie myotonique de type 2	30	32	33	95
Dystrophie musculaire oculopharyngée	118	124	130	372
Panels multigéniques	345	362	380	1087
Gènes uniques	78	81	86	245
Recherche de mutations familiales connues	57	60	63	179
<b>Coûts</b>	<b>840 469 \$</b>	<b>882 493 \$</b>	<b>926 617 \$</b>	<b>2 649 580 \$</b>
<b>Nouveau scénario : rapatriement des analyses</b>				
Coûts	<b>358 660 \$</b>	<b>376 593 \$</b>	<b>395 423 \$</b>	1 130 677 \$
Impact net*	<b>(481 809) \$</b>	<b>(505 899) \$</b>	<b>(531 194) \$</b>	(1 518 902) \$
Analyse de sensibilité†	Sur 3 ans, économies les plus faibles			(584 569 \$)
	Sur 3 ans, économies les plus élevées			(1 875 488 \$)

\* L'impact net correspond à la différence entre le scénario dans lequel l'analyse est ajoutée au répertoire et le *statu quo* (sans l'ajout de l'analyse).

† Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour évaluer l'impact d'une variation de la valeur pondérée ( $\pm 20\%$ ) et du nombre d'analyses ( $\pm 20\%$ ).

Ainsi, selon les hypothèses retenues, l'introduction au répertoire de panels virtuels de gènes associés aux maladies musculaires analysés à partir des données de séquençage de l'exome et d'autres analyses moléculaires ciblées pourrait générer des économies de près de 1,3 M\$ au cours des trois premières années pour servir les patients de l'ensemble du Québec. Ces économies pourraient varier de près de 600 000 \$ à 1,9 M\$.

### **8.3 Autres considérations de nature économique**

Puisque aucune modélisation n'a été effectuée et que les résultats issus de la littérature ne peuvent être transposables au Québec, l'INESSS n'est pas en mesure de statuer sur l'efficacité du SNG pour les panels musculaires.

De grandes incertitudes liées à l'organisation des services entourant la réalisation de panels virtuels de gènes associés aux maladies musculaires au Québec suggèrent la prudence quant aux économies potentielles réalisées. Ces économies dépendent grandement du coût d'implantation de la technologie (achat de technologie) et du débit de séquençage de chacun des appareils – achat de nouvelles technologies si la capacité d'analyse d'un appareil devait être atteinte.

Par ailleurs, même si les analyses de sensibilité tiennent compte d'une variation du nombre d'analyses (20 %), il n'est pas prévu que le volume de ces analyses augmentera de façon significative sur l'horizon temporel projeté (3 ans). À cet égard, le MSSS devrait mettre en œuvre des actions pour s'en assurer.

De plus, comme mentionné à la [section 7.2](#), selon les experts consultés, la qualité du service à la clientèle devra être comparable à celle qui est actuellement offerte par les laboratoires externes. Des coûts sont à prévoir pour mettre à niveau le service offert au Québec. Les experts ont également souligné l'importance de s'assurer que des spécialistes en conseil génétique puissent être mis à la disposition des patients à l'échelle de la province, ce qui pourrait engendrer des coûts et réduire les économies potentielles.

## 9 CONCLUSION

Les constats et conclusions du présent rapport sont fondés sur une revue rapide de la littérature scientifique et grise de même que sur les données contextuelles et les savoirs expérientiels. Cet état des connaissances vise à outiller le MSSS dans sa décision de rapatrier les panels de gènes destinés au diagnostic moléculaire des maladies musculaires. Dans le cadre du présent exercice, aucune préoccupation importante n'a été relevée et l'information recueillie soutient la pertinence de rapatrier ces analyses. Toutefois, certaines incertitudes liées à la disponibilité des ressources et à l'organisation des services entourant la réalisation de cet exercice au Québec ont été mises en lumière et devraient être explorées pour assurer une implantation optimale. Les conclusions portant sur les économies potentielles annoncées incitent également à la prudence.

## RÉFÉRENCES

- Burgunder JM, Schols L, Baets J, Andersen P, Gasser T, Szolnoki Z, et al. EFNS guidelines for the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: Motoneuron, peripheral nerve and muscle disorders. *Eur J Neurol* 2011;18(2):207-17.
- Finsterer J. Congenital myasthenic syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14(1):57.
- Fontaine B. Myotonie congénitale de Thomsen et Becker (ORPHA:614) [site Web]. Paris, France : Orphanet; 2007. Disponible à : [https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=FR&data\\_id=75](https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=75).
- Fratter C, Dalgleish R, Allen SK, Santos R, Abbs S, Tuffery-Giraud S, Ferlini A. EMQN best practice guidelines for genetic testing in dystrophinopathies. *Eur J Hum Genet* 2020;28(9):1141-59.
- Ghaoui R, Clarke N, Hollingworth P, Needham M. Muscle disorders: The latest investigations. *Intern Med J* 2013;43(9):970-8.
- Kang PB, Morrison L, Iannaccone ST, Graham RJ, Bönnemann CG, Rutkowski A, et al. Evidence-based guideline summary: Evaluation, diagnosis, and management of congenital muscular dystrophy. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Issues Review Panel of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. *Neurology* 2015;84(13):1369-78.
- Kassardjian CD, Amato AA, Boon AJ, Childers MK, Klein CJ. The utility of genetic testing in neuromuscular disease: A consensus statement from the AANEM on the clinical utility of genetic testing in diagnosis of neuromuscular disease. *Muscle Nerve* 2016;54(6):1007-9.
- Krahn M, Biancalana V, Cerino M, Perrin A, Michel-Calemard L, Nectoux J, et al. A National French consensus on gene lists for the diagnosis of myopathies using next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet* 2019;27(3):349-52.
- Maggi L et Mantegazza R. Thomsen and Becker disease (ORPHA:614) [site Web]. Paris, France : Orphanet; 2019. Disponible à : [https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=75](https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=75).
- McInerney-Leo AM et Duncan EL. Massively parallel sequencing for rare genetic disorders: Potential and pitfalls. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:628946.
- Medical Services Advisory Committee (MSAC). 1585 - Genetic testing for the diagnosis of early-onset or familial neuromuscular disorders [site Web]. Canberra, Australie : Australian Government, Department of Health; 2021. Disponible à : <http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1585-public> (consulté le 4 août 2021).

- Meola G. Myopathie myotonique proximale (ORPHA:606): [site Web]. Paris, France : Orphanet; 2020. Disponible à : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=606](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=606).
- North KN, Wang CH, Clarke N, Jungbluth H, Vainzof M, Dowling JJ, et al. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscul Disord* 2014;24(2):97-116.
- Sarah B, Giovanna B, Emanuela K, Nadi N, Josè V, Alberto P. Clinical efficacy of the enzyme replacement therapy in patients with late-onset Pompe disease: A systematic review and a meta-analysis. *J Neurol* 2021 [Epub ahead of print].
- Schofield D, Alam K, Douglas L, Shrestha R, MacArthur DG, Davis M, et al. Cost-effectiveness of massively parallel sequencing for diagnosis of paediatric muscle diseases. *NPJ Genom Med* 2017;2:4.
- Thuriot F, Gravel E, Buote C, Doyon M, Lapointe E, Marcoux L, et al. Molecular diagnosis of muscular diseases in outpatient clinics: A Canadian perspective. *Neurol Genet* 2020;6(2):e408.
- Winder TL, Tan CA, Klemm S, White H, Westbrook JM, Wang JZ, et al. Clinical utility of multigene analysis in over 25,000 patients with neuromuscular disorders. *Neurol Genet* 2020;6(2):e412.

*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)

