INESSS
LE SAVOIR PREND FORME

JUILLET 2024

AVIS

Pertinence d'ajouter un variant génétique de la mucolipidose de type II à l'offre de tests de porteur chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord

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

Direction de l'évaluation et de la pertinence des modes d'intervention en santé

Québec

Pertinence d'ajouter un variant génétique de la mucolipidose de type II à l'offre de tests de porteur chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord

Rédaction
Guillaume Laflamme
Isabelle Létourneau
Caroline Cambourieu
Amélie Rousseau

Collaboration
Jean-François Boivin
Andréanne Morin
Éric Potvin

Coordination scientifique
Julie Lessard

Direction
Catherine Truchon
Élisabeth Pagé

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

Membres de l'équipe de projet

Auteur et auteures principaux Guillaume Laflamme, Ph. D.
Isabelle Létourneau, Ph. D.
Caroline Cambourieu, Ph. D.
Amélie Rousseau, Ph. D.

Collaborateurs et collaboratrice internes Jean-François Boivin, M.D., D. Sc.
Andréanne Morin, Ph. D.
Éric Potvin, Ph. D.

Collaborateurs externes
Simon Gravel, CARTaGENE
Alejandro Mejia Garcia, CARTaGENE
Alex Diaz-Papkovich, équipe GenorefQ
Guillaume Lettre, équipe GenorefQ
Ken Sin Lo, équipe GenorefQ

Coordonnatrice scientifique
Julie Lessard, Ph. D.

Adjointe à la direction
Élisabeth Pagé, Ph. D., M.B.A.

Directrice
Catherine Truchon, Ph. D., M. Sc. Adm.

Repérage de l'information scientifique
Karine Bélanger, M.S.I
Bin Che, techn. docum.

Bureau des données clinico-administratives
Mike Benigeri, Ph. D.

Soutien administratif
Sonia Morisset

Équipe de l'édition

Jean Talbot
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de
Littera Plus, révision linguistique
Traductions Alain Gélinas inc., traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2024
ISBN 978-2-550-98230-2 (PDF)

Tous droits réservés
© Gouvernement du Québec, 2024

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie, à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images, figures ou citations peuvent être associées à des droits d'auteur spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Tout autre usage de cette publication, y compris sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à droitdauteur@inesss.qc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Pertinence d'ajouter un variant génétique de la mucolipidose de type II à l'offre de tests de porteur chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord. Avis rédigé par Guillaume Laflamme, Isabelle Létourneau, Caroline Cambourieu et Amélie Rousseau. Québec, Qc : INESSS; 2024. 63 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 :

Dre Nancy Braverman, généticienne médicale, Centre universitaire de santé McGill

Mme Marie-Claude Déry, biochimiste clinique, CHU de Sherbrooke

Dr Mathieu Desmeules, pédiatre, Clinique de pédiatrie du Saguenay

Mme Khadije Jizi, conseillère en génétique, Hôpital Sainte-Justine

Dre Rachel Laframboise, généticienne médicale, CHU de Québec – Université Laval, CHUL

Dr Sébastien Lévesque, généticien médical, CHU de Sherbrooke

Mme Julie St-Pierre, conseillère scientifique spécialisée en éthique, Institut national de santé publique du Québec, Montréal

Lecteur et lectrices externes

Pour ce rapport les lectrices et lecteurs externes sont :

Dre Anne-Marie Laberge, médecin généticienne, chercheuse au centre de recherche du CHU Sainte-Justine

M. Michel Désy, conseiller scientifique spécialisé, secrétaire du Comité d'éthique de santé publique

Mme Jessica Tardif, conseillère en génétique, Centre de santé et de services sociaux de Chicoutimi

Mme Janick Tremblay, représentante du Groupe d'aide aux enfants tyrosinémiques du Québec (GAETQ)

Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage

Présidente

Dre Ewa Sidorowicz, médecin interniste et gestionnaire DSP retraitée, Centre universitaire de santé McGill, Hôpital général de Montréal

Vice-présidente

Dre Madeleine Durand, médecin spécialiste, Service de médecine interne du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, chercheuse au Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, professeure agrégée de clinique, Faculté de médecine de l'Université de Montréal

Membres

M. Vincent Beaucher, chargé de cours, Université de Sherbrooke

D^re^ Stella Brunet, médecin spécialiste en médecine interne générale, professeure d'enseignement clinique au CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

D^re^ Natalie Cormier, médecin de famille, GMF Harricana Amos, chargée d'enseignement clinique à l'Université de Montréal, GMF-U Les Eskers

D^r^ Benoit Corriveau, médecin spécialiste en santé publique et médecine préventive Direction régionale de santé publique de Montréal et CHUM

D^re^ Paola Diadori, médecin spécialiste en neurologie, professeure agrégée de clinique, départements de neuroscience et pédiatrie, Université de Montréal

D^r^ Guy Fink, biochimiste clinique, professeur associé, Département de biochimie - génomique fonctionnelle, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

M. Jean-Simon Fortin, conseiller en éthique, Centre d'éthique du CISSS de Laval

M^me^ Steffany Grondin, conseillère en génétique, Centre universitaire de santé McGill - Hôpital général de Montréal

M. Jason Robert Guertin, professeur agrégé, Département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine, Université Laval

M^me^ Suzanne Kocsis Bédard, professionnelle de recherche, Équipe de rhumatologie - Centre de recherche du CHUS - CIUSSS de l'Estrie-CHUS

D^r^ Christian Lavallée, médecin spécialiste en maladies infectieuses et microbiologie médicale, directeur médical, grappe Optilab Montréal-CHUM

M. Nicolas Martelin, économiste, chargé de cours et président, Prostperia

Autres contributions

L'Institut tient aussi à remercier M. Simon Gravel, professeur associé au Département de génétique humaine de l'Université McGill, et M. Alejandro Mejia Garcia qui ont contribué aux travaux en établissant la fréquence des variants à l'étude à partir de la banque de données CARTaGENE. Les données de séquençage et annotations ont été préparées par MM. Alex Diaz-Papkovich, Guillaume Lettre et Ken Sin Lo, de l'équipe GenorefQ.

Déclaration d'intérêts

D[re] Braverman a reçu des honoraires de l'American College of Medical Genetics, d'un comité ClinGen et d'un groupe de travail sur les désordres des peroxisomes. Elle a été conférencière invitée par Global Foundation for Peroixsome Disorders et l'American Society for Gene and Stem Cell therapy. Elle reçoit des subventions pour ses projets de recherche sur les désordres des peroxisomes, notamment des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), et a publié plus de 120 manuscrits dans ce domaine.

D[re] Laframboise a participé à la Politique ministérielle sur les maladies rares.

D[r] Desmeules est impliqué dans le conseil d'administration de la Corporation de recherche et d'action sur les maladies héréditaires (CORAMH). En 2023, il a donné des entrevues sur les maladies à effet fondateur du SLSJ potentiellement candidates à l'offre de tests de porteurs du Saguenay Lac-St-Jean, Charlevoix et Haute Côte-Nord.

D[re] Déry travaille dans un laboratoire de recherche sur les maladies lysosomales qui reçoit du financement de fonds publics.

M. Désy a été président du Comité d'éthique de la santé publique et y est maintenant secrétaire. Il participe au conseil d'administration du Groupe de recherche et d'intervention psychosociale (GRIP).

D[re] Laberge a obtenu des financements de recherche sur le dépistage prénatal et les tests de porteurs de maladies récessives, et sur l'implantation du séquençage de génome rapide des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), de Génome Québec et Génome Canada. Elle est présidente du comité consultatif sur le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire depuis 2013. Elle est membre du groupe de travail sur le dépistage de porteurs à des fins reproductives du Collège canadien des généticiens médicaux.

M[me] Jessica Tardif est conseillère en génétique au CIUSSS Saguenay-Lac-St-Jean et conseille des participants à l'offre de tests de porteur pour 4 maladies héréditaires récessives chez les personnes originaires des régions du Saguenay-Lac-St-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Ses conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ I
SUMMARY VI
SIGLES ET ACRONYMES XI
GLOSSAIRE XII
INTRODUCTION ET MANDAT 1
1 MÉTHODOLOGIE 2
1.1 Question décisionnelle 2
1.2 Questions d'évaluation 2
1.3 Démarche d'évaluation 2
1.3.1 Revue de la littérature et synthèse 3
1.3.2 Collecte de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels 3
1.4 Délibération et formulation de la recommandation 3
2 DIMENSION POPULATIONNELLE 4
2.1 Caractéristiques cliniques de la MLII 4
2.1.1 Présentation clinique des symptômes 4
2.1.2 Âge à l'apparition des symptômes 6
2.1.3 Espérance de vie des patients atteints de la MLII 6
2.2 Étiologie 6
2.3 Force de la preuve scientifique de la relation entre le gène *GNPTAB*, les variants génétiques et la MLII 8
2.4 Épidémiologie et fréquence de porteur 10
2.4.1 Épidémiologie et fréquence de porteur de la MLII au Québec 10
2.4.2 Épidémiologie et fréquence de porteur de la MLII dans le monde 12
3 DIMENSION CLINIQUE 17
3.1 Modalités diagnostiques 17
3.2 Modalités de traitement et de suivi 18
3.3 Performance du test de porteur de la MLII 20
3.4 Efficacité clinique et utilisation de l'information obtenue par le test de porteur 21
3.5 Innocuité du test de porteur de la MLII 23
4 DIMENSION SOCIOCULTURELLE 26
4.1 Disponibilité mondiale des tests de statut de porteur de la MLII 26
4.2 Acceptabilité sociale et stigmatisation 27
5 DIMENSION ORGANISATIONNELLE 29
5.1 Parcours clinique des participants à l'offre de tests de porteur 29
5.2 Volume d'analyse des tests de porteur actuellement en place au Québec 31
5.3 Efficacité organisationnelle des tests de porteur de la MLII 33
5.3.1 Identification des couples 34

5.3.2 Information 34
5.3.3 Suivi en conseil génétique et accès aux options reproductives 35
5.4 Aspects organisationnels 36
5.5 Enjeux éthiques entourant l'ajout de la MLII à l'offre de tests de porteur 36
6 DIMENSION ÉCONOMIQUE 39
6.1 Intrants 40
6.2 Coûts 41
6.3 Résultats 42
6.4 Analyses de sensibilité 44
6.5 Limites 44
CONSTATS FINAUX 46
PROCESSUS DÉLIBÉRATIF ET RECOMMANDATION 49
RÉFÉRENCES 52
ANNEXE A 56
Stratégie de repérage de l'information scientifique 56
ANNEXE B 59
Stratégie de repérage d'information scientifique et liste des autres sources consultées 59
ANNEXE C 62
Sélection des études 62
ANNEXE D 63
Appréciation de la qualité méthodologique des études retenues 63

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Systèmes et phénotypes des patients atteints de la MLII, selon Leroy et ses collaborateurs [1993] 5

Tableau 2 Combinaisons des variants pathogènes de la MLII dans le gène *GNPTAB* selon Dogterom et ses collaborateurs [2021] 9

Tableau 3 Données épidémiologiques et fréquence de porteur de la MLII au Saguenay–Lac-Saint-Jean 11

Tableau 4 Fréquence de porteur des variants pathogènes dans le gène *GNPTAB* au Québec, selon la base de données CARTaGENE 12

Tableau 5 Données épidémiologiques et fréquence de porteur de la MLII dans le monde 13

Tableau 6 Données épidémiologiques et fréquence de porteur de la MLII et MLIII dans le monde 13

Tableau 7 Fréquence de variants pathogènes ou probablement pathogènes dans le gène *GNPTAB*, selon Guo et ses collaborateurs [2019] 14

Tableau 8 Fréquence de l'allèle c.3503_3504delTC du gène *GNPTAB*, selon la base de données gnomAD 15

Tableau 9 Entreprises privées offrant des tests de statut de porteur de la MLII 27

Tableau 10 Données sur le niveau de participation à l'offre de tests de porteur 33

Tableau 11 Répartition du nombre de trousses demandées et d'analyses produites sur les trois années projetées de l'analyse d'impact budgétaire 41

Tableau 12 Coûts inclus dans l'analyse d'impact budgétaire 42

Tableau 13 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire de l'ajout à l'offre actuelle de test de porteur populationnelle du statut de porteur d'un variant de la MLII et de deux variants de la MSZ 43

Tableau 14 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire de l'ajout à l'offre actuelle de tests de porteur populationnelle du statut de porteur d'un variant de la MLII 43

Tableau 15 Résultats des analyses de scénarios faisant varier le taux de participation des personnes qui ont répondu à l'offre actuelle de test de porteur 44

Tableau A-1 Critères de sélection des études pour les questions 4 à 6 57

Tableau A-2 Description des grilles pour l'évaluation de la qualité des publications 58

Tableau D-1 Appréciation de la qualité méthodologique des revues systématiques retenues (outil AMSTAR 2) 63

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Ciblage des enzymes du lysosome dépendant du M6P dans des cellules saines et des cellules de la MLII 7

Figure 2 Parcours clinique des participants à l'offre de tests de porteur en place pour les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord 30

Figure C-1 Diagramme de flux 62

RÉSUMÉ

Introduction

La mucolipidose de type II (MLII) est une maladie autosomique récessive de stockage lysosomale causée par des variants génétiques dans le gène *GNPTAB*, codant pour deux sous-unités de l'enzyme N-acétylglucosamine-1-phosphotransférase. Les patients atteints de la MLII montrent des atteintes multisystémiques ainsi qu'un retard de développement moteur et intellectuel avant de décéder à un jeune âge. Bien que la MLII soit une maladie rare, sa prévalence à la naissance est de 1 / 6 184 dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean, ce qui est beaucoup plus élevé que dans la population générale en raison d'un effet fondateur.

Pour qu'un enfant soit atteint de la MLII, ses deux parents biologiques doivent être porteurs de la maladie. En ce moment, au Québec, le test de porteur de la MLII est offert seulement aux individus qui ont une histoire familiale de la maladie. L'offre de tests de porteur pour quatre maladies héréditaires récessives (l'acidose lactique congénitale, l'ataxie récessive spastique de Charlevoix-Saguenay, la neuropathie sensitivomotrice héréditaire avec ou sans agénésie des corps calleux et la tyrosinémie héréditaire de type 1) pour les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord permet aux individus et aux couples admissibles d'obtenir leur statut de porteur et de l'information concernant leurs risques reproductifs compte tenu de ces quatre maladies afin que les couples porteurs puissent prendre des décisions reproductives éclairées.

Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a mandaté l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) afin qu'il évalue la pertinence d'inclure le test de porteur du variant c.3503_3504delTC du gène *GNPTAB* associé à la MLII à l'offre de tests de porteur qui existe actuellement pour les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord.

Méthodologie

Une revue rapide, soit une synthèse rigoureuse et transparente de la littérature, a été menée pour documenter la dimension clinique comprenant la performance du test, l'efficacité et l'innocuité des tests de porteur. Une revue narrative de la littérature scientifique a été réalisée pour aborder les dimensions populationnelle, organisationnelle, socioculturelle et économique. La littérature scientifique et la littérature grise ont été repérées dans plusieurs bases de données et sans limitation quant aux devis d'étude.

Des données contextuelles et expérientielles ont été recueillies auprès des membres d'un comité consultatif constitué de professionnels qui travaillent dans le domaine. Une consultation d'usagers du réseau de la santé et des services sociaux a aussi été faite.

Constats

L'intégration de l'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles permet de formuler les constats suivants.

La MLII est une maladie sévère et le pronostic des patients atteints est sombre

- La MLII est une maladie autosomique récessive de stockage lysosomal à progression lente qui touche sévèrement plusieurs systèmes du corps humain;
- Une majorité de personnes atteintes de la MLII présentent des symptômes dès la naissance;
- Le diagnostic est soupçonné rapidement et il est confirmé par des analyses moléculaires et le séquençage du gène *GNPTAB*;
- Aucun traitement curatif n'est actuellement disponible pour les personnes atteintes de la MLII;
- Les personnes atteintes de la MLII ont besoin d'un suivi médical régulier et sont souvent hospitalisées;
- L'espérance de vie des personnes atteintes de la MLII est d'environ cinq ans.

La MLII est une maladie rare, dont la prévalence est plus élevée dans les régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean et de Charlevoix en raison de la présence d'un effet fondateur

- La prévalence à la naissance de la MLII à l'échelle mondiale est estimée entre 1 / 123 000 et 1 / 2 000 000 comparativement à une prévalence de 1 / 6 184 au Saguenay–Lac-Saint-Jean;
- En plus de la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean, quelques cas de MLII ont été rapportés dans la région de Charlevoix;
- La fréquence du statut de porteur du variant c.3503_3504delTC du gène *GNPTAB* serait de 1 / 48 au Saguenay–Lac-Saint-Jean;
- Selon les quelques données disponibles, la fréquence du statut de porteur du variant c.3503_3504delTC du gène *GNPTAB* serait significativement plus faible dans la population québécoise non soumise à l'effet fondateur, et elle est estimée à 1 / 961.

La preuve scientifique est forte entre le variant du gène *GNPTAB* et la MLII

- L'association entre le gène *GNPTAB* et la MLII est définitive, et le variant génétique c.3503_3504delTC du gène *GNPTAB* est pathogène.

Il existe un test fiable et valide du statut de porteur du variant c.3503_3504delTC du gène *GNPTAB*

- Le test de porteur de la MLII par génotypage TaqMan sur autoprélèvement de cellules buccales montre une sensibilité et une spécificité très élevées;
- Un risque résiduel d'être porteur d'un autre variant pathogène dans le gène *GNPTAB* lié à la MLII existe malgré un résultat négatif au test;
- Un résultat positif à un test de porteur peut augmenter de manière temporaire l'anxiété des participants, notamment chez les personnes en situation prénatale;
- Peu de données sont disponibles concernant les choix reproductifs des couples de porteurs de la MLII.

L'offre de tests de porteur est bien connue et acceptée dans les régions ciblées

- L'offre de tests de porteur est bien connue et acceptée dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean, et l'ajout de nouvelles maladies est attendu par plusieurs groupes;
- L'offre de tests est moins connue des personnes admissibles hors des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord.

L'ajout du variant génétique de la MLII à l'offre de tests de porteur ne comporte pas d'enjeux organisationnels importants

- Le parcours clinique des participants à l'offre de tests de porteur est bien défini et il inclut un soutien en conseil génétique pour les couples de porteurs identifiés;
- L'ajout du test de porteur de la MLII à l'offre de tests aurait des impacts mineurs sur la plateforme de l'offre de tests de porteur et sur les besoins en conseil génétique;
- Les couples de porteurs de la MLII auraient accès aux ressources en santé dans des délais adéquats, et ce, quel que soit leur lieu de résidence au Québec;
- Les professionnels de la santé pourraient être davantage informés de l'offre de tests de manière à diriger leurs patients admissibles vers celle-ci et à les soutenir ensuite.

L'impact économique de l'ajout du variant génétique de la MLII à l'offre de tests de porteur est mineur

- L'impact budgétaire net sur trois ans de l'ajout du variant de la MLII à l'offre de tests de porteur est estimé à 104 906 $, alors que celui des 3 variants (2 pour maladie du spectre de Zellweger – MSZ, 1 MLII) est de 160 131 $;
- Une augmentation temporaire de la participation à l'offre de tests de porteur pourrait survenir aux cours des premières années suivant l'ajout du variant de la MLII;

- Certains coûts ont été exclus de l'analyse d'impact budgétaire, notamment les coûts liés aux différentes options reproductives des couples de porteurs et ceux de la prise en charge de nouveau-nés atteints de la MLII.

Des enjeux éthiques liés au test de porteur de la MLII sont observés

- Le test du statut de porteur basé sur l'histoire familiale comporte des limites importantes et il est de plus en plus difficile d'assigner une ethnicité ou une origine régionale à une personne;
- L'offre de tests à une population touchée par une forte prévalence de maladie génétique réduit les risques d'avoir un enfant atteint. La diminution de l'incidence d'une maladie peut augmenter la discrimination envers les personnes atteintes;
- L'ajout du variant c.3503_3504delTC au test du statut de porteur peut atténuer les iniquités entre les différents services génétiques publics et privés pour les personnes admissibles à l'offre de tests;
- Considérant la faible prévalence de la MLII dans les autres régions du Québec, l'ajout de la MLII à l'offre de tests de porteur (c.-à-d. uniquement pour les individus originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord) serait justifiable et acceptable;
- Certaines maladies héréditaires récessives auraient une fréquence de porteurs similaire à celle de la MLII au niveau provincial, mais elles ne font pas partie d'une offre publique de tests, ce qui soulève un enjeu d'équité provinciale d'accès à des tests de porteur.

Délibérations et recommandation

À la lumière de l'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles colligées, des constats formulés dans chacune des dimensions évaluées et du processus de délibération :

> L'INESSS recommande l'ajout du variant génétique c.3503_3504delTC du gène *GNPTAB* de la mucolipidose de type II à l'offre de tests de porteur pour des maladies héréditaires récessives chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord.

Les considérations suivantes sont également formulées à l'issue des travaux :

- Une vigie des variants inclus à l'offre de tests de porteur pour des maladies héréditaires récessives chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord est essentielle afin de retirer, le cas échéant, les variants qui ne mèneraient pas à l'identification de couples de porteurs au sein de la population ciblée.

- La notion d'autonomie reproductive doit demeurer l'objectif principal de l'offre de tests de porteur. Les participants à l'offre et les porteurs identifiés doivent pouvoir recevoir l'information utile et au moment opportun pour prendre des décisions libres et éclairées sans pression externe.
- Dans un esprit plus global, des iniquités dans les offres de tests de porteur destinés à la population québécoise générale ont été identifiées et des actions pourraient être entreprises pour y remédier :
  - l'uniformisation de l'offre de services de génétique et de leurs procédures dans le contexte des tests de porteur est souhaitable dans les différentes régions au Québec;
  - la mise en place d'offres additionnelles de tests de porteur pour des sous-populations chez qui on observe des fréquences de porteurs élevées pour certains variants génétiques est à envisager;
  - une réflexion sur les offres de tests de porteur pour des maladies qui ont des fréquences de porteurs élevées au sein de la population québécoise générale devrait être amorcée.
- Les professionnels de la santé devraient être mieux informés sur les différents tests de porteur disponibles afin de mieux approcher et diriger vers les offres de tests les personnes à risque en âge de procréer ou en début de grossesse. Cela est important dans un contexte où des personnes ne résidant pas dans les régions ciblées sont admissibles à des tests de porteur.
- L'information concernant les limites, les conséquences et les implications des tests de porteur pourrait être bonifiée dans le contexte de la mise à jour de la trousse envoyée aux participants.
- Comme les origines, l'ethnicité et l'histoire familiale des personnes sont de plus en plus difficiles à établir, l'évolution de la population québécoise doit être prise en considération dans l'adaptation des offres de tests de porteur.
- Il serait pertinent que des données québécoises sur la prévalence, le phénotype et le génotype des patients atteints de la mucolipidose de type II soient disponibles, tant en provenance de l'offre de tests de porteur pour des maladies héréditaires récessives chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord que pour le reste du Québec. Cela permettrait de confirmer la prévalence de la maladie et la fréquence des variants génétiques responsables de la mucolipidose de type II et serait en phase avec le plan d'action ministériel[1] sur les maladies rares dans lequel la constitution d'un registre est suggérée.

[1] Plan d'action sur les maladies rares consultable à : https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-003573/?&date=DESC

SUMMARY

Relevance of Adding a Genetic Variant of Mucolipidosis Type II to the Carrier Testing Offer for People from the Saguenay-Lac-Saint-Jean, Charlevoix, and Haute-Côte-Nord Regions

Introduction

Mucolipidosis type II (MLII) is an autosomal recessive lysosomal storage disease caused by genetic variants in the *GNPTAB* gene, encoding two subunits of the N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase enzyme. Individuals with MLII exhibit multisystemic impairments, including delayed motor and intellectual development, and typically pass away at a young age. While MLII is a rare disease, its birth prevalence is 1 in 6,184 in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region, which is significantly higher than in the general population due to a founder effect.

For a child to have MLII, both biological parents must be carriers of the disease. Currently, in Quebec, MLII carrier screening is only offered to individuals with a family history of the disease. The carrier screening test for four recessive hereditary diseases (congenital lactic acidosis, recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay, hereditary sensory motor neuropathy with or without agenesis of the corpus callosum and hereditary tyrosinemia type 1) for individuals from the Saguenay-Lac-Saint-Jean, Charlevoix and Haute-Côte-Nord regions enables eligible individuals and couples to obtain their carrier status and information about their reproductive risks in relation to these four diseases, so that carrier couples can make informed decisions regarding reproduction.

The ministère de la Santé et des Services Sociaux (MSSS) has mandated the National Institute of Excellence in Health and Social Services (INESSS) to evaluate the relevance of including carrier screening for the c.3503_3504delTC variant in the *GNPTAB* gene associated with MLII in the current carrier screening program for individuals from the Saguenay-Lac-Saint-Jean, Charlevoix, and Haute-Côte-Nord regions.

Methodology

A quick review, that is, a rigorous and transparent synthesis of the literature, was conducted to document the clinical dimension including the test performance, the effectiveness and safety of carrier screening. A narrative review of the scientific literature was conducted to address the population, organizational, sociocultural, and economic dimensions. Scientific and gray literature were identified in multiple databases without restrictions on study designs.

Contextual and experiential data were collected from members of an advisory committee composed of professionals working in the field. Users of the health and social services network were also consulted.

Findings

The integration of all scientific, contextual and experiential data leads to the following conclusions:

MLII is a severe disease with a poor prognosis for affected individuals

- MLII is a slowly progressive autosomal recessive lysosomal storage disorder that severely affects several body systems.
- A majority of individuals with MLII exhibit symptoms from birth.
- The diagnosis is quickly suspected and confirmed by molecular analysis and sequencing of the *GNPTAB* gene.
- Currently, there is no curative treatment for individuals with MLII.
- Individuals with MLII require regular medical monitoring and frequent hospitalizations.
- The life expectancy of individuals with MLII is approximately five years.

MLII is a rare disease with an increased prevalence in Saguenay-Lac-Saint-Jean and Charlevoix regions due to a founder effect

- The worldwide birth prevalence of MLII is estimated to be between 1/123,000 and 1/2,000,000, compared with a prevalence of 1/6,184 in Saguenay-Lac-Saint-Jean.
- In addition to the Saguenay-Lac-Saint-Jean region, a few cases of MLII have been reported in the Charlevoix region.
- The frequency of carrier status of the c.3503_3504delTC variant of the *GNPTAB* gene would be 1/48 in Saguenay-Lac-Saint-Jean.
- According to the few data available, the frequency of carrier status of the c.3503_3504delTC variant of the *GNPTAB* gene would be significantly lower in the Quebec population not subject to the founder effect, and it is estimated at 1/961.

The scientific evidence is strong between the GNPTAB gene variant and MLII

- The association between the *GNPTAB* gene and MLII is definitive, and the genetic variant c.3503_3504delTC of the *GNPTAB* gene is pathogenic.

There is a reliable and valid screening test for carrier status of the c.3503_3504delTC variant of the *GNPTAB* gene

- The TaqMan genotyping screening test for MLII carrier status using buccal cell self-sampling shows very high sensitivity and specificity.
- Despite a negative screening test result, there is a residual risk of carrying another pathogenic variant in the MLII-associated *GNPTAB* gene.

- A positive carrier screening test result may temporarily increase anxiety among screening participants, particularly among those in a prenatal situation.
- There is limited data available regarding the reproductive choices of couples who are carriers of MLII.

Carrier screening testing is well known and accepted in the targeted regions

- Carrier screening testing is well known and accepted in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region, and the addition of new diseases is expected by several groups.
- Eligible individuals outside the Saguenay-Lac-Saint-Jean, Charlevoix and Haute-Côte-Nord regions are less familiar with the tests on offer.

The integration of the MLII genetic variant into carrier screening testing does not pose significant organizational challenges

- The clinical pathway for participants in carrier testing is well defined and includes genetic counseling support for identified carrier couples.
- The integration of MLII carrier test into the existing testing program would have minor impacts on the platform and on genetic counseling needs.
- Carrier couples identified through MLII screening would have timely access to healthcare resources, regardless of their location in Quebec.
- Healthcare professionals could be better informed of the range of tests offered, so that they can recommend these tests to their eligible patients and provide them with further support.

The economic impact of adding the MLII genetic variant to the carrier screening testing program is minor

- The estimated net budget impact over three years of adding the MLII variant to the carrier screening testing program is $104,906, while the impact of the 3 variants (2 for ZSD and 1 MLII) is $160,131.
- A temporary increase in participation in the carrier testing program may occur in the first few years following the addition of the MLII variant.
- Several costs were excluded from the budget impact analysis, including those associated with the various reproductive options for carrier couples and those related to the care of newborns with MLII.

Ethical issues related to MLII carrier screening are identified

- Carrier screening based on family history has significant limitations, and it is becoming increasingly difficult to assign ethnicity or regional origin to an individual.

- Offering genetic testing to a population with a high prevalence of a genetic disease can reduce the risk of having an affected child. However, decreasing the incidence of a disease may also increase discrimination against those who are affected.
- Including the c.3503_3504delTC variant in carrier screening tests can help reduce inequities between different public and private genetic services for individuals eligible for carrier screening.
- Given the low prevalence of MLII in other regions of Quebec, adding MLII to the carrier screening test (i.e., only for individuals from the Saguenay-Lac-Saint-Jean, Charlevoix, and Haute-Côte-Nord regions) would be justifiable and acceptable.
- Several recessive genetic disorders have carrier frequencies comparable to that of MLII at the provincial level, yet they are not part of the public screening offer, which raises an issue of provincial equity in access to carrier screening tests.

Deliberation and Recommendation

In the light of all the scientific, contextual, and experiential data collected, the findings formulated in each of the dimensions assessed and the deliberation process:

> INESSS recommends adding the c.3503_3504delTC genetic variant of the *GNPTAB* gene for mucolipidosis type II to the carrier screening test offer for recessive inherited diseases in people originating from the Saguenay-Lac-Saint-Jean, Charlevoix, and Haute-Côte-Nord regions.

The following observations were also made at the end of the work:

- Regular monitoring of the variants included in the carrier screening test offer for recessive inherited diseases in individuals originating from the Saguenay-Lac-Saint-Jean, Charlevoix, and Haute-Côte-Nord regions is essential to remove, if necessary, variants that would not lead to the identification of carrier couples within the target population.
- The concept of reproductive autonomy must remain the primary objective of the carrier status screening test offer. Those taking part in the offer and identified carriers must be able to receive timely and relevant information in order to make free and informed decisions without external pressure.
- On a wider scale, inequities in carrier screening test offers for the general Quebec population have been identified, and actions could be taken to address them:
  - the standardization of genetic service offerings and their procedures in the context of carrier status screening is encouraged across the different regions of Quebec;

  - the implementation of additional carrier screening test offers for subpopulations with high carrier frequencies for specific genetic variants should be considered; and
  - a discussion on carrier screening for diseases with high carrier frequencies among the general Quebec population should be initiated.

- Healthcare professionals should be better informed about the various carrier screening tests available to better approach and guide at-risk individuals of reproductive age or in early pregnancy towards testing offers. This is important in a context where individuals not residing in targeted regions are eligible for testing.
- The information provided to participants regarding the limitations, consequences, and implications of carrier screening tests could be enhanced in the context of updating the participant kit.
- Given the increasing complexity of determining an individual's origins, ethnicity, and family history, the evolving demographics of the Quebec population should be considered when adapting carrier screening test offers.
- It would be relevant to have Quebec-specific data on the prevalence, phenotype, and genotype of patients with mucolipidosis type II, both from the carrier screening test offer for recessive inherited diseases in individuals from the Saguenay-Lac-Saint-Jean, Charlevoix, and Haute-Côte-Nord regions, and from the rest of Quebec. This would allow confirmation of the disease prevalence and frequency of genetic variants responsible for mucolipidosis type II and would align with the ministerial action plan[2] on rare diseases, which suggests the establishment of a registry.

[2] Action plan on rare diseases available at: https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-003573/?&date=DESC.

SIGLES ET ACRONYMES

ACMG	American College of Medical Genomics and Genomics
ADN	Adénosine désoxyribonucléique
AMP	Association of Molecular Pathology
ATP	Adénosine triphosphate
CCGM	Collège canadien des généticiens médicaux
CDP	Comité délibératif permanent
CDP-ADD	Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage
CHU	Centre hospitalier universitaire
CHUS	Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CORAMH	Corporation de recherche et d'action sur les maladies héréditaires récessives
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
EPIMET	Équipe de recherche sur la régulation épigénétique de la santé métabolique
GAG	Glycoaminoglycanes
GNPT	N-acétylglucosamine-1-phosphotransférase
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
PCR	Amplification en chaine par polymérisation
M6P	Mannose 6-phosphate
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
MLII	Mucolipidose de type II
MLIII	Mucolipidose de type III
MSZ	Maladie du spectre de Zellweger
PCR	Réaction d'amplification en chaine par polymérisation
SOGC	Société des obstétriciens et gynécologues du Canada
SSSS	Service de santé et de services sociaux
VP	Valeur pondérée

GLOSSAIRE

Allèles

Autres formes d'un gène, qui diffèrent par la séquence de nucléotides composant l'acide désoxyribonucléique (ADN)[3].

Dépistage du statut de porteur

Type d'investigation médicale effectué chez un individu asymptomatique sans risque connu afin de déterminer si celui-ci est porteur d'un variant génétique pathogène ou d'un allèle anormal dans un gène associé à une maladie génétique récessive[3].

Diagnostic prénatal

Test diagnostique effectué chez l'embryon ou le fœtus, qui a pour but de détecter la présence ou l'absence d'une anomalie, notamment une maladie autosomique récessive[3].

Errance diagnostique

Délai entre l'apparition des symptômes et l'établissement du diagnostic et de la prise en charge optimale. Ce délai peut s'accompagner d'une quête diagnostique avec multiplication des consultations médicales[3].

Faux négatif

Un résultat faux négatif se produit lorsque le test de dépistage donne un résultat négatif alors que le patient est réellement atteint de la maladie[3].

Faux positif

Un résultat faux positif se produit lorsque le test de dépistage donne un résultat positif, mais que les tests de confirmation diagnostique viennent infirmer cette information par un résultat négatif; le patient est alors considéré comme non atteint[3].

Génotype

Constitution génétique d'un individu ou, par extension, allèles hérités pour un ou plusieurs gènes spécifiques[3].

Hétérozygote

Individu qui a hérité de deux allèles différents pour un gène donné[3].

Hétérozygote composé

Terme employé en génétique dans le contexte d'une maladie à transmission autosomique récessive pour désigner la présence d'un variant génétique pathogène différent sur chacun des deux allèles d'un même gène[3]

[3] Définition proposée par les auteurs.

Histoire familiale de maladie autosomique récessive

Présence dans la famille d'un cas de maladie autosomique récessive ou de statut de porteur pour une maladie autosomique récessive[3].

Lysosome

Organite cellulaire contenant des enzymes qui dégradent la plupart des macromolécules biologiques[4].

Mode de transmission autosomique récessif

Mode de transmission héréditaire de maladies génétiques qui ne se manifestent que si la personne possède deux variants génétiques pathogènes pour un gène donné situé sur un autosome (tout chromosome non sexuel), soit un variant pathogène hérité de chacun de ses parents[3].

Phénotype

Ensemble de caractéristiques biochimiques, physiologiques ou physiques d'un individu résultant de l'interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux[3].

Porteur

Personne qui a un variant génétique pathogène, ou mutation, associé à une maladie généralement transmise selon un mode de transmission récessif sur une seule des deux copies du gène. Dans ce cas, le porteur ne présente généralement pas de symptôme de la maladie, mais il peut transmettre le variant génétique à sa descendance[3].

Pronostic

Prévision de l'évolution clinique d'une maladie, en particulier de sa gravité[3].

Sensibilité

Caractéristique de la performance d'un test, qui se définit comme la proportion des personnes qui ont un résultat de test positif parmi les malades; elle se calcule ainsi : [vrais positifs ÷ (vrais positifs + faux négatifs)] [INESSS, 2024a].

Spécificité

Caractéristique de la performance d'un test, qui se définit comme la proportion des personnes qui ont un résultat de test négatif parmi les non-malades; elle se calcule ainsi : [vrais négatifs ÷ (vrais négatifs + faux positifs)] [INESSS, 2024a].

Test diagnostique

Test effectué après un résultat positif (anormal) au dépistage pour confirmer ou non le diagnostic[3].

---

[3] Définition proposée par les auteurs.

[4] Dictionnaire Le Robert, https://dictionnaire.lerobert.com/.

Variant génétique

Altération dans la séquence des nucléotides qui composent l'ADN, qui peut être bénigne, pathogène ou de signification clinique inconnue. Le terme « variant génétique pathogène » tend à remplacer le terme « mutation »[3].

[3] Définition proposée par les auteurs.

INTRODUCTION ET MANDAT

La mucolipidose de type II (MLII) est une maladie autosomique récessive de stockage lysosomal rare et très sévère. Les patients atteints de la MLII présentent plusieurs symptômes pouvant inclure un retard de développement moteur et cognitif, diverses anomalies squelettiques, une dysmorphie faciale, une peau indurée et une cardiomégalie. Le pronostic des patients atteints de la MLII est sombre : leur espérance de vie serait d'environ cinq ans. Il n'existe présentement aucun traitement curatif de la MLII. Bien que la MLII soit une maladie rare, une prévalence plus élevée a été observée dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean en raison de la présence d'un effet fondateur.

Puisque la MLII se transmet via un mode de transmission autosomique récessif, les parents biologiques d'un enfant atteint de la MLII doivent être porteurs de la maladie. Il existe présentement au Québec une offre de tests de porteur pour quatre maladies autosomiques récessives,[5] destinée aux individus originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord qui désirent avoir des enfants. Pour être admissibles à l'offre de tests de porteur, les participants doivent être âgés de 18 ans et plus, ils doivent avoir au moins un de leurs grands-parents biologique né dans les régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix ou de la Haute-Côte-Nord, et ils doivent désirer avoir des enfants, ou être enceinte ou avoir une conjointe enceinte de 16 semaines ou moins. Cette offre de tests de porteur permet aux personnes et aux couples originaires de ces régions ciblées d'obtenir de l'information concernant leurs risques reproductifs pour ces quatre maladies afin que les couples porteurs puissent prendre des décisions reproductives éclairées.

Le MSSS a mandaté l'INESSS pour évaluer la pertinence d'ajouter un variant génétique de la mucolipidose de type II à l'offre de tests de porteur qui existe présentement à l'intention des personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord.

[5] Ces quatre maladies sont l'acidose lactique congénitale, l'ataxie récessive spastique de Charlevoix-Saguenay, la neuropathie sensitivomotrice héréditaire avec ou sans agénésie des corps calleux et la tyrosinémie héréditaire de type 1.

1 MÉTHODOLOGIE

La méthodologie détaillée est présentée à l'annexe A.

1.1 Question décisionnelle

Le MSSS devrait-il inclure le variant génétique c.3503_3504delTC du gène *GNPTAB* associé à la mucolipidose de type II au test de porteur qui existe actuellement pour quatre maladies héréditaires récessives, destiné aux personnes adultes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord?

1.2 Questions d'évaluation

a) Quelle est la problématique de santé associée à la MLII?

b) Quelles sont les modalités diagnostiques et thérapeutiques de la MLII?

c) Est-ce que le test de porteur de la MLII est performant, efficace et sécuritaire?

d) Quels sont les enjeux organisationnels soulevés par un éventuel ajout du test de porteur du variant génétique de la MLII?

e) Quels sont les enjeux économiques soulevés par un éventuel ajout du test de porteur du variant génétique de la MLII à l'offre de tests actuelle ? Quel serait l'impact budgétaire de l'ajout de ce test dans le contexte québécois?

f) Quels sont les enjeux éthiques associés au test de porteur de la MLII au Québec?

1.3 Démarche d'évaluation

L'évaluation a tenu compte de la problématique de la maladie, de la performance du test de porteur, de l'efficacité et de l'innocuité de ce test de porteur ainsi que des enjeux organisationnels, économiques et éthiques liés au test de porteur de la MLII.

Cinq dimensions sont abordées dans cet avis, soit les dimensions populationnelle, clinique, socioculturelle, organisationnelle et économique. Les éléments abordés comprennent notamment, dans la dimension populationnelle, les caractéristiques cliniques de la mucolipidose de type II (MLII), l'étiologie, la force de la preuve scientifique de la relation entre le variant génétique et le phénotype ainsi que l'épidémiologie et la fréquence du statut de porteur. La dimension clinique inclut entre autres les modalités diagnostiques et thérapeutiques. La dimension socioculturelle aborde le statut des tests de porteur à l'international. Les dimensions organisationnelles et économiques abordent les impacts et les ressources nécessaires à l'ajout de nouveaux variants génétiques à l'offre actuelle. Des enjeux éthiques sont soulevés dans chaque dimension, le cas échéant.

1.3.1 Revue de la littérature et synthèse

- Revue rapide[6] de la littérature pour les paramètres sur la performance du test, l'efficacité et l'innocuité du test de porteur de la MLII.
- Revue sommaire de la littérature relative à la problématique de santé, aux modalités de diagnostic et de traitement et aux enjeux éthiques, socioculturels et organisationnels.
- Évaluation des risques de biais des études portant sur l'efficacité du test de porteur, qui sont rapportés de manière qualitative dans le document, et évaluation de la qualité méthodologique des revues systématique avec l'outil AMSTAR-2.
- Synthèse narrative des indicateurs de performance à partir des données présentées dans le rapport de validation.
- Revue sommaire de la littérature scientifique et grise pour documenter les offres de tests de porteur à l'international.

1.3.2 Collecte de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels

L'information contextuelle et les savoirs expérientiels ont été obtenus auprès des parties prenantes par l'entremise d'un comité consultatif auquel a été présentée une synthèse des données scientifiques recueillies (Annexe A). L'information provenant du sondage et des travaux du groupe de discussion conduits dans le cadre de l'état des connaissances a aussi été employée lorsque pertinente.

1.4 Délibération et formulation de la recommandation

La délibération et la formulation de la recommandation ont été effectuées avec le soutien du Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage.
Une approche délibérative basée sur l'Énoncé de principes du cadre d'appréciation de la valeur des interventions de l'INESSS a été appliquée [INESSS, 2021]. Les cinq dimensions retenues sont les dimensions clinique, organisationnelle, socioculturelle, économique et populationnelle.

Au cours de la délibération, les membres du Comité délibératif permanent ont pu apprécier l'ensemble de la preuve disponible dans la littérature ainsi que les enjeux éthiques, organisationnels et économiques en vue de statuer sur la pertinence d'ajouter ou non une variant génétique responsable de la MLII à l'offre de tests de porteur pour quatre maladies héréditaires récessives chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord.

---

[6] Une revue rapide se définit comme étant une synthèse de littérature rigoureuse et transparente dans laquelle on accélère le processus de réalisation d'une revue systématique traditionnelle en rationalisant ou en omettant diverses étapes afin de produire des données probantes pour des prises de décision dans un contexte d'urgence sanitaire et émergente, ou de questions d'évaluation jugées hautement prioritaires [Hamel et al., 2021]. L'INESSS établit présentement des lignes directrices pour la rédaction de revues rapides.

2 DIMENSION POPULATIONNELLE

2.1 Caractéristiques cliniques de la MLII

La MLII est une maladie autosomique récessive de stockage lysosomal rare et très sévère. La revue systématique de Dogterom et ses collaborateurs [2021] a repéré 301 études (majoritairement des études de cas ou des petites séries de cas) contenant de l'information clinique sur 516 patients atteints de la MLII. Les études qui ne rapportaient pas d'information clinique ou d'information sur le phénotype des patients atteints de la MLII ont été exclues. Les 301 études incluses proviennent de 34 pays, principalement des États-Unis (155 patients), du Japon (120 patients), de l'Italie (91 patients), de la Chine (72 patients) d'Israël (56 patients), du Brésil (36 patients), de l'Allemagne (31 patients), de la Turquie (31 patients) et du Canada (28 patients). Les données de la revue systématique concernant la présentation clinique des symptômes, l'âge à l'apparition des symptômes et l'espérance de vie des patients atteints de la MLII seront présentées dans les sous-sections suivantes. Une revue de littérature de type *GeneReview*, initialement publiée en 1993 et mise à jour en 2019, a aussi été incluse [Leroy *et al.*, 1993].

2.1.1 Présentation clinique des symptômes

La MLII est une maladie à progression lente avec des symptômes cliniques apparents dès la naissance. Dogterom et ses collaborateurs [2021] ont rapporté la présentation des symptômes pour 215 patients atteints de la MLII. Les symptômes les plus fréquemment observés incluent des caractéristiques faciales dysmorphiques (47,4 %), un retard développemental cognitif et/ou moteur (24,2 %), des anomalies osseuses (20,0 %), un retard de croissance (12,6 %), la forme anormale du crâne (10,7 %) et une amplitude de mouvement limitée (10,7 %) [Dogterom *et al.*, 2021]. Une étude longitudinale menée par Ammer et ses collaborateurs [2023] a rapporté que tous les patients atteints de la MLII inclus dans l'étude ont montré un retard de développement moteur et intellectuel marqué. Selon les auteurs, la MLII ne serait pas associée à un déclin neurocognitif ou à de la neurodégénérescence. En effet, les neuf patients atteints de la MLII suivis ont tous montré une lente croissance neurocognitive. Les auteurs soulignent donc l'importance d'offrir des thérapies de soutien aux patients atteints de la MLII afin de stimuler leur développement [Ammer *et al.*, 2023]. Leroy et ses collaborateurs [1993] ont rapporté les atteintes possibles des différents systèmes des patients atteints de la MLII (Tableau 1).

Tableau 1 Systèmes et phénotypes des patients atteints de la MLII, selon Leroy et ses collaborateurs [1993]

Système	Phénotype
Croissance	▪ Poids à la naissance faible ou presque normal ▪ Croissance après la naissance limitée et cesse au cours de la 2e année de vie (retard de croissance)
Crâniofacial	▪ Visage plat, arête nasale déprimée et orbites peu profondes ▪ Bouche proéminente ▪ Hypertrophie des gencives ▪ Épaississement de la peau, en particulier autour des lobes d'oreille ▪ Proéminence métopique observée chez quelques enfants
Ophtalmique	▪ Plis épicanthiques persistants (pli cutané de la paupière supérieure)
Auditif	▪ Otites fréquentes ▪ Surdité de transmission fréquente
Respiratoire	▪ Voix rauque ▪ Respiration bruyante causée par des voies respiratoires étroites ▪ Rétrécissement progressif des voies respiratoires causé par un épaississement du mucus et un durcissement des tissus conjonctifs
Cardiovasculaire	▪ Atteinte cardiaque présente pour la presque totalité des patients ▪ Épaississement et insuffisance de la valve mitrale et parfois de la valve aortique ▪ Hypertrophie des ventricules
Gastrointestinal et alimentaire	▪ Petit appétit (causé entre autres par leur petite taille et le manque de mouvements physique)
Squelettique et tissu conjonctif mou	▪ Plusieurs anormalités orthopédiques souvent présentes à la naissance ▪ Amplitude de mouvement des articulations significativement limitée ▪ Inclut une ou plusieurs des anormalités suivantes : – déformation thoracique – cyphose (déformation de la colonne vertébrale) – pied bot – déformation des os longs – dislocation des hanches
Développement neuromoteur et intellectuel	▪ Les enfants atteints de la MLII montrent de l'affection, du plaisir et du mécontentement comme n'importe quel enfant ▪ Étapes importantes du développement moteur significativement retardées : – position assise avec support vers l'âge de 1 an – position assise non assistée peut ne pas être atteinte avant l'âge de 2 ans – marche sans assistance jamais atteinte pour la majorité des patients ▪ Développement du langage retardé et limité à des mots seuls ▪ Communication réceptive non adaptée à l'âge ▪ Fonctionnement cognitif retardé, mais permet à l'enfant atteint de comprendre, et d'interagir avec l'environnement immédiat

2.1.2 Âge à l'apparition des symptômes

La revue systématique de Dogterom et ses collaborateurs [2021] a rapporté que la majorité des patients atteints de la MLII présentent des symptômes dès la naissance (écart interquartile 0,0-0,3 an, allant de 0,0 à 4,0 ans). L'âge médian au diagnostic des patients atteints de la MLII est de 0,7 an (écart interquartile 0,2-1,4 an, allant de 0,0 à 7,0 ans).

2.1.3 Espérance de vie des patients atteints de la MLII

Selon la revue systématique de Dogterom et ses collaborateurs [2021], l'âge de la survie médiane connu pour 166 patients atteints de la MLII, calculé selon une analyse Kaplan-Meier, est de 5,0 ans (intervalle de confiance de 95 % de 3,8 à 6,2 ans). L'âge médian au décès, connu pour 411 patients atteints de la MLII, est de 1,8 an (écart interquartile 0,2 à 4,1 ans, allant de 0 à 14 ans)[7]. Selon les données sur le décès de 93 patients atteints de la MLII, les causes les plus fréquemment rapportées étaient des complications cardiaques et pulmonaires telles qu'une pneumonie (32/93), un arrêt respiratoire (24/93), un arrêt cardiaque (15/93) ou une combinaison de deux (7/93). Parmi les autres causes de décès, il y avait une défaillance multiorganes (6/93) et des complications liées à la transplantation de cellules souches (3/93) [Dogterom *et al.*, 2021].

Les données concernant la survie des personnes atteintes de la MLII indiquent que leur espérance de vie a augmenté de manière significative au fil du temps. Dogterom et ses collaborateurs [2021] mentionnent que l'augmentation de l'espérance de vie des patients atteints de la MLII peut être associée à une amélioration dans les soins de confort ou au développement de nouveaux traitements qui ont le potentiel d'augmenter l'espérance de vie (section 3.2). Les auteurs ajoutent toutefois que l'augmentation de l'espérance de vie pourrait résulter d'une meilleure identification des cas de MLII au cours des dernières années et/ou d'une sous-identification des cas de MLII moins sévère dans le passé [Dogterom *et al.*, 2021].

Selon les membres du comité consultatif, l'espérance de vie des patients atteints de la MLII au Québec se situe entre deux et neuf ans. Les causes de décès des patients québécois atteints de la MLII sont principalement liées à des complications cardiaques et pulmonaires.

2.2 Étiologie

La MLII est une maladie autosomique récessive de stockage lysosomal causée par une absence d'activité de l'enzyme N-acétylglucosamine-1-phosphotransférase (GNPT). Les lysosomes sont des organelles qui ont pour fonction de dégrader différents types de macromolécules dans la cellule. L'enzyme GNPT participe à la première étape de la génération des résidus de mannose 6-phosphate (M6P), qui sont déposés sur les

[7] Les auteurs ont mentionné que, lorsque l'âge du décès était inconnu, le dernier âge signalé était considéré comme l'âge du décès. Les résultats présentés concernant l'âge du décès contiennent les données du dernier âge signalé, tandis que les données concernent l'âge de survie excluent les données du dernier âge signalé.

enzymes nouvellement synthétisées et destinées aux lysosomes. Chez les patients atteints de la MLII, l'absence de l'activité de l'enzyme GNPT mène à des erreurs dans le triage de plus de 70 enzymes qui doivent aller aux lysosomes [Dogterom *et al.*, 2021]. Les défauts de localisation de ces enzymes dans les lysosomes entrainent une accumulation de macromolécules non dégradées dans les lysosomes, et compromettent le bon fonctionnement des lysosomes et des cellules (Figure 1) [Ammer *et al.*, 2021].

Figure 1 Ciblage des enzymes du lysosome dépendant du M6P dans des cellules saines et des cellules de la MLII

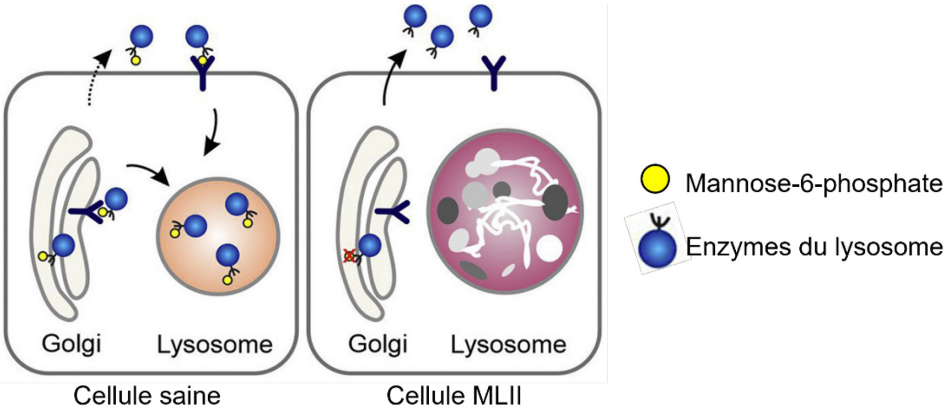


Figure adaptée d'Ammer et ses collaborateurs [2021].

Le GNPT est une enzyme hexamérique ($\alpha_2\beta_2\gamma_2$) encodée par deux gènes, soit *GNPTAB* et *GNPTG*. Le gène *GNPTAB* code pour les sous-unités alpha et bêta liées à la membrane, tandis que le gène *GNPTG* code pour la sous-unité gamma soluble.
Les variants pathogènes dans le gène *GNPTAB* qui résultent en l'absence ou en la réduction significative de l'enzyme de GNPT sont liés à la **MLII**. La présence d'au moins un variant pathogène dans le gène *GNPTAB* qui mène à une activité résiduelle (entre 1 % et 10 % de l'activité normale) de l'enzyme est associée à **la mucolipidose de type III (MLIII), avec des sous-types alpha et bêta** [Leroy *et al.*, 1993]. La **MLIII** est une maladie à progression lente dont les symptômes apparaissent à un âge médian de trois ans (écart interquartile 2,2-6,0 ans, allant de 0,0 à 47,0 ans). Les symptômes causés par la MLIII incluent notamment des caractéristiques faciales dysmorphiques, des difformités des mains, une amplitude de mouvement limitée et un retard de croissance.
Le développement intellectuel des patients atteints de la MLIII n'est pas compromis dans la majorité des cas. L'âge médian de survie des patients atteints de la MLIII est de 62,0 ans (intervalle de confiance de 95 % de 52,8 à 71,2 ans) et il est supérieur à celui des personnes atteintes de la MLII. Bien que les patients atteints de la MLIII aient une plus grande espérance de vie, les symptômes associés à la MLIII causent une morbidité sévère et ils ont un grand impact sur la qualité de vie de ces personnes [Dogterom *et al.*, 2021].

Finalement les variants pathogènes dans le gène *GNPTG* sont associés au **sous-type gamma**, une **forme moins sévère de la MLIII** [Dogterom *et al.*, 2021; Leroy *et al.*, 1993]. Une autre forme de la mucolipidose, la **mucolipidose intermédiaire,** a aussi été rapportée dans la littérature [Leroy *et al.*, 1993]. Cette maladie possède un phénotype distinct, similaire à celui de la MLII en termes de caractéristiques physiques et radiographiques et ressemblant à celui de la MLIII (alpha et bêta) en termes de développement psychomoteur et d'espérance de vie. La mucolipidose intermédiaire résulte de variants génétiques pathogènes spécifiques dans le gène *GNPTAB* – hétérozygote composé du variant c.10A>C (p.Lys4Gln) et d'un variant dans le cadre de lecture – qui confère une activité enzymatique résiduelle évaluée entre 7 et 12 % de l'activité normale [Leroy *et al.*, 1993].

Certains auteurs ont aussi associé des variants génétiques dans les gènes *GNPTAB* et *GNPTG* à un trouble de la fluidité du langage, soit le bégaiement non syndromique [Kazemi *et al.*, 2018; Raza *et al.*, 2016]. Cependant, le niveau de preuve scientifique reste limité, et le bégaiement n'est pas observé chez les individus atteints de la MLIII [Leroy *et al.*, 1993].

2.3 Force de la preuve scientifique de la relation entre le gène *GNPTAB*, les variants génétiques et la MLII

Selon la base de données ClinGen[8], le niveau de la preuve scientifique qui appuie l'association entre le gène *GNPTAB* et les différents types de mucolipidose (type II et type III alpha et bêta) est **définitif**[9].

La base de données ClinVar[10] a répertorié plusieurs centaines de variants génétiques dans le gène *GNPTAB*. Le variant génétique à l'étude dans le présent avis, c.3503_3504delTC, qui comprend une délétion de deux paires de bases dans l'ADN codant, résulte en la mutation de l'acide aminé leucine en position 1168 pour une glycine et à l'insertion d'une erreur dans le cadre de lecture (p.Leu1168Glnfs*5). Selon la base de données ClinVar, le variant génétique c.3503_3504delTC du gène *GNPTAB* est classifié comme **pathogène**, ce qui correspond au plus haut niveau de preuve qui peut être rapporté. La base de données ClinVar s'appuie sur les lignes directrices publiées par l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) et l'Association of Molecular Pathology (AMP). Ces lignes directrices offrent un cadre pour l'interprétation des variants génétiques identifiés dans des gènes qui causent des maladies génétiques [Richards *et al.*, 2015].

---

[8] Site Web, consultable à : https://clinicalgenome.org/

[9] Le niveau d'association définitif correspond au niveau de preuve scientifique le plus élevé selon ClinGen. Le gène *GNPTAB* a obtenu un score de 12/12 pour les preuves génétiques et de 6/6 pour les preuves expérimentales, selon ClinGen.

[10] Site Web, consultable à : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/.

La revue systématique de Dogterom et ses collaborateurs [2021] a rapporté 571 variants pathogènes dans le gène *GNPTAB*. Les auteurs ont aussi rapporté la combinaison de 15 variants pathogènes dans le gène *GNPTAB* causant la MLII, avec une fréquence observée de deux ou plus dans la littérature. Le variant homozygote du cadre de lecture c.3503_3504delTC est le plus fréquemment observé chez les patients atteints de la MLII. Le variant pathogène c.3503_3504delTC a aussi été observé, en combinaison avec le variant c.3443_3446del, pour causer la MLII (hétérozygote composé). Les combinaisons de variants pathogènes de la MLII identifiés dans le gène *GNPTAB* sont présentées au tableau 2.

Tableau 2 Combinaisons des variants pathogènes de la MLII dans le gène *GNPTAB* selon Dogterom et ses collaborateurs [2021]

Types de variants pathogènes	Allèle 1 / Allèle 2	Protéine 1 / Protéine 2	Nombre patients atteints n (%)
Homozygote cadre de lecture	**c.3503_3504delTC** / **c.3503_3504delTC**	**p.Leu1168Glnfs*5** / **p.Leu1168Glnfs*5**	47 (53,4)
Homozygote non-sens	c.3565C>T / c.3565C>T	p.Arg1189* / p.Arg1189*	9 (12,2)
Homozygote épissage	c.3434+1G>A / c.3434+1G>A	Inconnu	5 (9,1)
Hétérozygote composé cadre lecture	c.3443_3446del / **c.3503_3504delTC**	p.Val1148Alafs*2 / **p.Leu1168Glnfs*5**	4 (4,5)
Homozygote non-sens	c.136C>T / c.136C>T	p.Arg46*	3 (3,4)
Homozygote non-sens	c.1090C>T / c.1090C>T	p.Arg364*	3 (3,4)
Hétérozygote composé cadre lecture	c.773_776del / c.3665_3666del	p.Leu258Cysfs*8 / p.Phe1222Tyrfs*8	3 (3,4)
Homozygote épissage	c.3135+1G>T	Inconnu	2 (2,3)
Homozygote faux-sens	c.242G>T	p.Trp81Leu / p.Trp81Leu	2 (2,3)
Homozygote cadre de lecture	c.1314_1315del / c.1314_1315del	p.Ala439Argfs*9 / p.Ala439Argfs*9	2 (2,3)
Homozygote non-sens	c.3487_3490del / c.3487_3490del	p.Thr1163* / p.Thr1163*	2 (2,3)
Hétérozygote composé non-sens	c.310C>T / c.3565C>T	p.Gln104* / p.Arg1189*	2 (2,3)
Hétérozygote composé cadre de lecture et non-sens	c.2089_2090del / c.3565C>T	p.Leu697Profs*51 / p.Arg1189*	2 (2,3)
Hétérozygote composé cadre de lecture et non-sens	c.2422del / c.3565C>T	p.Leu808Trpfs*19 / p.Arg1189*	2 (2,3)

Dogterom et ses collaborateurs [2021] ont aussi rapporté que le variant génétique c.3503_3504delTC peut être associé au phénotype de la MLIII, et ce, lorsque combiné avec d'autres variants pathogènes dans le gène *GNPTAB* qui mènent à une activité résiduelle de l'enzyme GNPT. Le variant c.3503_3504delTC a été identifié en combinaison avec le variant c.1196C>T ou le variant c1208T>C chez quatre et trois patients atteints de la MLIII, respectivement.

Aucun des membres du comité consultatif n'a rapporté avoir eu connaissance de cas de MLIII ou de ML intermédiaire au Québec.

2.4 Épidémiologie et fréquence de porteur

2.4.1 Épidémiologie et fréquence de porteur de la MLII au Québec

La recherche de la littérature a permis de repérer deux articles qui ont documenté les données épidémiologiques de la MLII au Québec. Les deux études [Plante *et al.*, 2008; De Braekeleer, 1991] portaient spécifiquement sur la population du Saguenay–Lac-Saint-Jean. De Braekeleer et ses collaborateurs [1991] ont rapporté une **prévalence de la MLII à la naissance de 1 / 6 184** pour la période allant de 1975 à 1986. Les auteurs ont aussi rapporté une **fréquence de porteur de 1 / 39** pour la MLII, estimé à l'aide du principe de Hardy-Weinberg. Dans le but d'identifier le ou les variants génétiques responsables de la MLII au Saguenay–Lac-Saint-Jean, Plante et ses collaborateurs [2008] ont analysé les séquences du gène *GNPTAB* de 27 individus obligatoirement porteurs de la MLII qui avaient participé à l'étude. Ces individus obligatoirement porteurs sont les parents biologiques de 16 enfants qui ont reçu un diagnostic de MLII dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean. L'analyse des données du séquençage a révélé que tous les parents obligatoirement porteurs étaient hétérozygotes pour le variant c.3503_3504delTC, tandis qu'aucun des 50 individus venant d'un groupe témoin[11] ne possédait ce variant génétique.

Le laboratoire de biologie moléculaire et de génétique du CIUSSS SLSJ a procédé au génotypage de l'allèle d'intérêt dans le présent avis (c.3503_3504delTC du gène *GNPTAB* causant la MLII) pour 1 000 individus qui ont participé à l'offre régionale de tests de porteur au Québec. Les échantillons de ces 1 000 personnes ont été utilisés dans la validation de la technique pour le test des deux variants d'intérêt. Les résultats de l'analyse ont montré une **fréquence de porteur de 1 / 48 pour l'allèle c.3503_3504delTC** du gène *GNPTAB* associé à la MLII [CIUSSS Saguenay-Lac-Saint-Jean, 2020]. Les données sur la prévalence et la fréquence de porteur sont présentées au tableau 3.

[11] Les 50 individus du groupe témoin viennent du Centre d'étude du polymorphisme humain (CEPH).

Tableau 3 Données épidémiologiques et fréquence de porteur de la MLII au Saguenay–Lac-Saint-Jean

Sources Région	Prévalence à la naissance	Fréquence de porteur	Année	Population étudiée
De Braekeleer 1991 Saguenay–Lac-Saint-Jean	1 / 6 184	1 / 39	1975-1986	n.r.
Rapport de validation, 2020 Saguenay–Lac-Saint-Jean	1 / 9 216*	1 / 48†	2018	1 000

* Prévalence à la naissance non évaluée dans le rapport de validation, mais calculée par l'INESSS à partir de la prévalence à la naissance (prévalence à la naissance = (fréquence de porteur)^2 * 4)
†Cette valeur représente la fréquence de porteur du variant pathogène c.3503_3504delTC du gène *GNPTAB* dans la population du Saguenay–Lac-Saint-Jean, et non la fréquence des porteurs de la MLII.

Selon les membres du comité consultatif, il y aurait environ une naissance d'enfant atteint de la MLII dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean aux deux ou trois ans. Tous les patients atteints de la MLII identifiés au Saguenay–Lac-Saint-Jean étaient homozygotes pour le variant pathogène c.3503_3504delTC du gène GNPTAB*. Quelques cas de MLII causés par le variant c.3503_3504delTC dans la région de Charlevoix ont été rapportés. Le profil génétique n'aurait toutefois pas été analysé pour tous les patients atteints de la MLII. De plus, certains membres ont mentionné que divers facteurs pourraient mener à une réduction de la prévalence de la MLII à la naissance au Québec, notamment au Saguenay–Lac-Saint-Jean. Par exemple, les mouvements de population au Québec et dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean pourraient « mélanger » le patrimoine génétique au Québec ou « diluer » légèrement l'effet fondateur. La présence d'un conseil génétique qui est mieux outillé et qui a de meilleures connaissances sur les maladies dont la prévalence est plus élevée dans la population permet une meilleure identification des individus porteurs, ainsi qu'une prise en charge plus adéquate des couples de porteurs. Finalement, il semble difficile d'avoir une vision globale de la MLII au Québec compte tenu de l'absence de base de données québécoise sur les maladies rares.*

La base de données CARTaGENE[12] présente le profil génétique par séquençage complet du génome de 2 173 individus, dont 250 sont originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean et de Charlevoix identifiés selon une méthode de proximité entre individus basée sur le génotype. Au total, huit porteurs du variant c.3503_3504delTC ont été identifiés, dont six venant des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean et de Charlevoix (6/250), et deux des autres régions du Québec (2/1922). Un autre variant pathogène du gène *GNPTAB* (c.377T>A) a été identifié dans la base de données. L'utilisation des données de CARTaGENE comporte cependant certaines limites. Premièrement, dans le contexte d'une maladie rare comme la MLII, la taille de l'échantillon est relativement restreinte et peut apporter une certaine variation dans les

[12] Site Web, consultable à : https://cartagene-bravo.cerc-genomic-medicine.ca/

fréquences observées. De plus, il existe un enjeu de généralisation des résultats à la grandeur du Québec, puisque la majorité des individus soumis au séquençage viennent de trois régions du Québec (Montréal, Québec et Saguenay–Lac-Saint-Jean).
Les données de CARTaGENE pour les variants pathogènes dans le gène *GNPTAB* sont présentées au tableau 4.

Tableau 4 Fréquence de porteur des variants pathogènes dans le gène *GNPTAB* au Québec, selon la base de données CARTaGENE

Variant pathogène	Fréquence de porteur Saguenay–Lac-Saint-Jean et Charlevoix (n = 250)	Fréquence de porteur Autres régions du Québec (n = 1 922)
c.3503_3504delTC p.Leu1168GlnfsTer5	**1/42**	**1 / 961**
c.377T>A p.Leu126Ter*	0†	1 / 641

* Le variant c.377T>A (p.Leu126Ter) est classifié variant pathogène selon ClinVar (preuves fournies par deux entreprises qui offrent le dépistage étendu du statut de porteur). Ce variant a aussi été prédit variant pathogène par Vehlo et ses collaborateurs [2019] selon des prédicteurs de pathogénicité. Les preuves scientifiques concernant la pathogénicité de ce variant sont donc seulement basées sur des prévisions. Ce variant n'a été identifié chez aucun patient atteint de la MLII [Dogterom *et al.*, 2021]. Selon gnomAD, la fréquence de porteur de ce variant est de 1 / 30 424 (et de 1 / 25 251 pour la lignée génétique « Européen non Finlandais »).

† Le variant c.377T>A n'a pas été observé dans la population du Saguenay–Lac-Saint-Jean et de Charlevoix

Selon quelques membres du comité consultatif, les données de CARTaGENE sont très utiles, mais elles peuvent présenter certaines limites dont l'une étant la découverte de variants génétiques rares qui pourraient ne pas être repérés.

2.4.2 Épidémiologie et fréquence de porteur de la MLII dans le monde

La recherche de la littérature a permis d'identifier cinq études dans lesquelles la prévalence de la MLII dans différentes populations a été rapportée [Hult *et al.*, 2014; McElligott *et al.*, 2011; Pinto *et al.*, 2004; Poorthuis *et al.*, 1999; Okada *et al.*, 1985]. Dans l'ensemble, la prévalence de la MLII est très faible dans la majorité des populations. Une prévalence de la MLII plus élevée à la naissance a été observée dans une sous-population en Irlande, et elle serait causée par la présence de consanguinité dans cette communauté [McElligott *et al.*, 2011]. L'ensemble des données épidémiologiques de la MLII provenant de la littérature est présenté au tableau 5.
Les données épidémiologiques qui combinent la MLII et la MLIII [Alegra *et al.*, 2019; Poupetova *et al.*, 2010; Meikle *et al.*, 1999], qui offrent un aperçu de la fréquence des maladies liées au gène *GNPTAB*, sont présentées au tableau 6.

Tableau 5 Données épidémiologiques et fréquence de porteur de la MLII dans le monde

Publication / Pays	Prévalence à la naissance	Fréquence de porteur	Année	Population étudiée
Okada 1985 Japon	1 / 252 525*	1 / 251†	1979-1984	n.r.
Poorthuis 1999 Pays-Bas	1 / 642 594	1 / 401†	1975-1995	3 855 561
Pinto 2004 Portugal (région nord)	1 / 123 457	1 / 176†	1982-2000	n.r.
McElligott 2011 Irlande	1 / 64 103 (République d'Irlande et Irlande du Nord) 1 / 877 (Communauté de voyageurs de l'Irlande†)	1 / 512 (Sauf communauté de voyageurs) 1 / 15 (Communauté de voyageurs de l'Irlande‡)	1997-2010	n.r.
Hult 2014 Suède	1 / 2 081 000	1 / 721†	1990-2009	2 080 791

* Fréquence d'homozygotes estimée à 3,96 x 10^{-6}, calculée par la méthode Dahlberg (Okada 1985).
† Fréquence de porteur non rapportée dans l'étude, mais calculée par l'INESSS à partir de la prévalence à la naissance (fréquence de porteur = √(prévalence à la naissance/4))
‡Communauté avec haut taux de consanguinité.

Tableau 6 Données épidémiologiques et fréquence de porteur de la MLII et MLIII dans le monde

Publication / Pays	Prévalence à la naissance	Fréquence de porteur	Année	Population étudiée
Meikle 1999 Australie	1 / 325 000	1 / 285*	1980-1996	4 222 323
Poupetova 2010 République tchèque	1 / 450 740	1 / 336	1994-2007	1 352 219
Alegra 2019 Brésil	1 / 2 357 000	1 / 768†	2000-2010	32 996 065

* Fréquence théorique de porteur, fournie par les auteurs.
† Fréquence de porteur non rapportée dans l'étude, mais calculée par l'INESSS à partir de la prévalence à la naissance (fréquence de porteur = √(prévalence à la naissance/4))

Guo et ses collaborateurs [2019] ont analysé la base de données gnomAD *(Genome Aggregation Database)* afin d'identifier la fréquence commutative du statut de porteur de quelques centaines de maladies récessives, y compris les maladies associées au gène *GNPTAB*. Cette base de données publique a été développée par une coalition internationale de chercheurs afin de rassembler et d'harmoniser les données de séquençage d'exomes et de génomes provenant de différents projets de séquençage à

large échelle[13]. Guo et ses collaborateurs [2019] mentionnent que les données issues de gnomAD doivent être interprétées avec prudence, puisqu'elles pourraient ne pas refléter adéquatement la fréquence de porteur dans la population générale. En effet, les auteurs ont mentionné plusieurs biais de sélection dans les études qui ont séquencé les génomes et les exomes des participants. Par exemple, les auteurs notent que les données de séquençage de plusieurs individus inclus dans gnomAD proviennent d'études de cohortes qui ont étudié des maladies spécifiques, notamment l'épilepsie. Certains variants génétiques peuvent donc être sous-représentés ou surreprésentés dans la base de données gnomAD [Guo et Gregg, 2019]. L'extrapolation de ces données au contexte québécois comporte donc des limites.

Néanmoins, les données de gnomAD permettent de dresser un aperçu de la fréquence des variants pathogènes dans le gène *GNPTAB* pour des personnes originaires de différents groupes génétiques ancestraux. La version de la base de données utilisée par Guo et ses collaborateurs [2019] (gnomAD v2.0.2) rapporte la fréquence de porteur pour six lignées ancestrales. Le groupe génétique composé des Européens non Finlandais s'apparente le plus à la population québécoise. Guo et ses collaborateurs [2019] ont aussi calculé la valeur composée de la fréquence de porteur pour les États-Unis. Les données concernant la fréquence de porteur de variants pathogènes ou probablement pathogènes dans le gène *GNPTAB* sont présentées au tableau 7. Ces données combinent donc la fréquence de porteur de la MLII, de la MLIII (alpha et bêta) et de la mucolipidose intermédiaire, et ce, pour tous les variants pathogènes ou probablement pathogènes associés au gène *GNPTAB*.

Tableau 7 Fréquence de variants pathogènes ou probablement pathogènes dans le gène *GNPTAB*, selon Guo et ses collaborateurs [2019]

Groupe génétique ancestral	Nombre de génomes séquencés	Fréquence de porteur d'un variant pathogène ou probablement pathogène dans le gène *GNPTAB*
Européen non Finlandais	**55 860**	**1 / 166**
Africain / Africain-Américain	7 652	1 / 649
Hispanique	16 791	1 / 136
Juifs ashkénazes	4 925	1 / 297
Asiatique de l'Est	8 624	1 / 345
Asiatique du Sud	15 391	1 / 118
Représentatif des États-Unis	n.d.	1 / 179

Abréviation : n.d. : non déterminé.

[13] Site Web, consultable à : https://gnomad.broadinstitute.org/variant/12-101753469-TGA-T?dataset=gnomad_r4.

Finalement, la base de données gnomAD[14] (v4.0.0) contient aussi la fréquence de l'allèle d'intérêt pour le présent avis (c.3503_3504delTC, résultant en p.Leu1168GlnfsTer5). La version 4.0.0 de la base de données gnomAD contient les données de séquençage d'exomes et de génomes de plus de 800 000 individus venant d'au moins 25 pays (y compris le Canada). L'allèle c.3503_3504delTC du gène *GNPTAB* a été identifié à 797 reprises dans la base de données. Les données sur la fréquence de cet allèle pour les différents groupes génétiques ancestraux sont présentées au tableau 8.

Tableau 8 Fréquence de l'allèle c.3503_3504delTC du gène *GNPTAB*, selon la base de données gnomAD

Groupe génétique ancestral	Nombre de génomes séquencés	Nombre d'allèles mutés	Fréquence de porteur de l'allèle*
Européen non Finlandais	**589 731**	**636**	**1 / 927**
Asiatique du Sud	45 541	74	1 / 615
Autre	31 239	38	1 / 822
Américain mixte	30 007	29	1 / 1 035
Moyen-Orient	3 031	2	1 / 1 516
Européen finnois	32 019	10	1 / 3 202
Africain / Africain-Américain	37 513	6	1 / 6 252
Juif ashkénaze	14 796	2	1 / 7 398
Asiatique de l'Est	22 434	0	n.d.
Amish	456	0	n.d.
Total	**806 767**	**797**	**1 / 1 012**

* La fréquence de porteur de l'allèle a été calculée par l'INESSS à partir des données sur la fréquence de l'allèle. La fréquence de porteur de l'allèle représente la moitié de la fréquence de l'allèle dans les données de séquençage, étant donné qu'aucun gène homozygote n'a été identifié.

[14] Site Web, consultable à : https://gnomad.broadinstitute.org/variant/12-101753469-TGA-T?dataset=gnomad_r4.

POINTS SAILLANTS

La mucolipidose de type II (MLII) est une maladie autosomique récessive très sévère qui touche plusieurs systèmes chez les personnes atteintes. Les symptômes de la MLII, qui incluent notamment un retard de développement moteur et cognitif, sont apparents dès la naissance dans la majorité des cas. L'espérance de vie des patients atteints de la MLII est d'environ cinq ans.

La MLII est causée par des variants génétiques dans le gène *GNPTAB*, qui code pour une enzyme impliquée dans l'acheminement de plus de 70 enzymes vers le lysosome.

Le gène *GNPTAB* est associé de manière définitive à la mucolipidose (MLII, MLIII alpha et bêta et mucolipidose intermédiaire). Plus d'une centaine de variants pathogènes dans le gène *GNPTAB* ont été identifiés. Le variant c.3503_3504delTC, trouvé chez une majorité de patients, est classé variant « pathogène ». Selon les membres du comité consultatif, tous les cas de MLII séquencés au Québec sont homozygotes pour le variant c.3503_3504delTC du gène *GNPTAB*.

Mondialement, la prévalence de la MLII à la naissance est estimée entre 1 / 123 000 et 1 / 2 000 000 et correspond à une fréquence de porteur entre 1 / 176 et 1 / 721. Au Saguenay–Lac-Saint-Jean, la prévalence de la MLII à la naissance est de 1 / 6 184 et correspond à une fréquence de porteurs de 1 / 39 à 1 / 48, cela en raison d'un effet fondateur dans cette région. La fréquence de porteur du variant c.350_3504delTC dans la population québécoise non soumise à l'effet fondateur serait d'environ 1 / 961.

Selon les membres du comité consultatif, la prévalence de la MLII serait d'environ 1 naissance tous les 2 ou 3 ans dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean. Il y aurait aussi des patients atteints de la MLII dans la région de Charlevoix.

3 DIMENSION CLINIQUE

3.1 Modalités diagnostiques

Le diagnostic de la MLII est établi à la suite des présentations clinique et radiographique suggestives de la maladie [Leroy *et al.*, 1993]. Au cours de la période néonatale, les **signes cliniques** incluent notamment des mesures anthropométriques plus petites que la normale selon l'âge gestationnel, une amplitude limitée du mouvement passif des épaules, un visage plat avec des orbites peu profondes et un pont nasal affaissé, un épaississement de la peau (plus évident aux lobes des oreilles). De plus, plusieurs atteintes musculosquelettiques peuvent être observées, dont des difformités thoraciques comme une cyphose, un pied bot, une déformation des os longs et une dislocation des hanches. Les résultats radiographiques associés à la MLII présentent une série d'anomalies définies comme une dysostose multiplexe sévère. Les caractéristiques faciales et musculosquelettiques qui auraient pu ne pas être détectées à la naissance deviennent incontestablement apparentes au cours de la première année de vie.

Des **résultats biochimiques** peuvent aussi appuyer le diagnostic [Leroy *et al.*, 1993]. Une analyse de la présence d'oligosaccharides dans l'urine peut être utilisée comme premier niveau de dépistage pour un groupe de maladies nommé les oligosaccharidoses, qui incluent la MLII. Au Québec, le diagnostic préliminaire de la MLII peut être établi à la suite d'une analyse du profil des oligosaccharides urinaires (code d'analyse 50580 du *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale)* [INESSS, 2019].

Une analyse des niveaux de plusieurs enzymes hydrolases du lysosome peut aussi être réalisée [Leroy *et al.*, 1993]. Puisque ces enzymes ne sont pas dirigées de manière appropriée dans les lysosomes, elles s'accumulent dans le plasma et les autres fluides corporels. Le niveau d'activité de presque toutes les hydrolases du lysosome est de 5 à 20 fois supérieur dans le plasma ou les autres fluides corporels dans le cas des maladies liées au gène *GNPTAB*. Une élévation du niveau de plusieurs hydrolases reconnue par spectrométrie de masse constitue un dépistage positif. Finalement, une analyse des glycosaminoglycanes (GAG) comme le sulfate de kératane présent dans l'urine peut montrer un niveau d'élévation jusqu'à quatre fois supérieur dans le cas des maladies liées au gène *GNPTAB* [Ellsworth *et al.*, 2014; Leroy *et al.*, 1993]. Cependant, le niveau de sulfate de kératane est aussi élevé avec d'autres maladies de stockage lysosomal, comprenant, par exemple, la mucopolysaccharidose de type IVA [Ellsworth *et al.*, 2014].

Le **séquençage du** gène *GNPTAB* est utilisé pour confirmer le diagnostic. L'analyse liée au séquençage du gène *GNPTAB* peut détecter plusieurs types de variants génétiques dans le gène (Tableau 2). Selon Leroy et ses collaborateurs [1993], la proportion des variants pathogènes qui est détectable par cette méthode est supérieure à 95 %, tandis que seulement environ 3 % des variants pathogènes peuvent être détectés par des méthodes qui permettent d'identifier de plus larges délétions ou duplications.

Leroy et ses collaborateurs [1993] ont mentionné que certaines maladies de stockage lysosomal montrent des caractéristiques cliniques similaires à celles de la MLII, et sont à envisager dans le **diagnostic différentiel de la MLII**. Certaines caractéristiques cliniques peuvent aussi distinguer ces autres maladies de la MLII. Ces maladies comprennent notamment la mucopolyccharidose de type 1 (maladie de Hurler), la gangliosidose à GM1 de type 1, la galactosialidose infantile, la sialidose infantile et la maladie de surcharge en acide sialique libre, forme infantile.

Selon les membres du comité consultatif, un diagnostic de MLII est soupçonné très rapidement après la naissance d'un enfant atteint ou au cours de ses premiers mois de vie. Le diagnostic de MLII est confirmé par des analyses biochimiques (analyses des GAG et des oligosaccharides urinaires) et avec des analyses moléculaires du gène GNPTAB. L'analyse du niveau des enzymes du lysosome n'est généralement pas utilisée au Québec dans le processus diagnostique. Le diagnostic moléculaire est réalisé au CHU Sainte-Justine. Certains signes cliniques de la MLII peuvent également suggérer la présence d'autres maladies de surcharge lysosomale. Finalement, la MLII présenterait des signes non spécifiques ou ne présenterait pas de signes cliniques in utero*, ce qui complexifie ou exclut la possibilité d'identifier la MLII en se basant sur les signes cliniques de la maladie en cours de grossesse.*

3.2 Modalités de traitement et de suivi

Selon la revue de Leroy et ses collaborateurs [1993], il n'existe actuellement **aucun traitement curatif** de la MLII. Les modalités de traitement ont donc pour principaux objectifs d'offrir des soins de confort et de traiter la manifestation des symptômes afin d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de la MLII. Une approche multidisciplinaire visant à stimuler le développement cognitif de l'enfant ainsi que des thérapies à faible impact (comme l'aquathérapie, des séances d'orthophonie, de physiothérapie et d'ergothérapie) peuvent être bénéfiques. Des précautions doivent cependant être prises lors du traitement des articulations en physiothérapie, puisque des exercices d'étirement peuvent être inefficaces, douloureux ou même causer des dommages aux tissus. Une hypertrophie des gencives chez certains patients peut être traitée par une gingivectomie, qui consiste en une ablation de la gencive excédentaire. Cette intervention permet une meilleure routine des soins dentaires et de réduire certaines complications, notamment des infections buccales ou même des abcès.
Les enfants atteints de la MLII bénéficient d'un suivi médical régulier tous les trois à six mois. Un suivi plus fréquent peut être requis en cas de complications cardiaques et/ou pulmonaires.

La revue systématique de Dogterom et ses collaborateurs [2021] a identifié 70 patients atteints de la MLII qui ont subi des interventions médicales afin de potentiellement allonger leur espérance de vie. Ces interventions médicales comprennent, entre autres, des transplantations de cellules souches (32/70), des trachéostomies (9/70), des remplacements du tube gastrique (7/70), des chirurgies pour traiter les craniosynostoses

(7/70), des chirurgies pour corriger des anomalies de la colonne vertébrale (5/70) et des interventions cardiaques (4/70).

La **transplantation de cellules souches** a pour but de fournir une « correction croisée » de l'enzyme défectueuse chez les patients atteints de la MLII. Cette correction est possible grâce à une production d'enzymes du lysosome avec des résidus de mannose 6-phosphate par les cellules souches du donneur, permettant ainsi la localisation des enzymes dans les lysosomes et la dégradation de leurs substrats qui s'y trouvent [Ammer *et al.*, 2021]. La revue systématique de Dogterom et ses collaborateurs [2021] rapporte que, même si la survie des patients atteints de la MLII qui ont reçu une transplantation de cellules souches (âge médian 9,0 années, I.C. 95 % 4,42 à 13,58) était supérieure à celle des patients qu'y n'avaient pas reçu de transplantation (âge médian 5,0 années, I.C. 95 % 3,91 à 6,09), cette différence dans la survie des patients atteints de la MLII n'est pas statistiquement significative (p = 0,239). Les auteurs ajoutent qu'un biais de sélection pourrait influer sur les données relatives à la survie à la suite d'une transplantation de cellules souches, puisque les patients les plus sévèrement touchés n'étaient probablement pas admissibles à l'opération et que les pays dans lesquels les opérations sont réalisées offrent probablement de meilleurs soins de confort. Finalement, deux groupes d'auteurs soulignent que plus de données sont nécessaires pour connaître l'impact de la transplantation de cellules souches sur la qualité de vie et la survie des patients atteints de la MLII [He *et al.*, 2023; Ammer *et al.*, 2021]. Puisque la MLII est une maladie rare, la quantité de données comparatives et l'incapacité d'avoir des groupes témoins dans les études rendent très difficile l'évaluation de l'effet thérapeutique de la transplantation de cellules souches aux patients atteints de la MLII.

Finalement, Ammer et ses collaborateurs [2022] ont rapporté un taux élevé de complications respiratoires (8/30, 26,7 %) chez sept patients atteints de la MLII qui avaient subi au moins deux procédures d'anesthésie. Les auteurs suggèrent de bien planifier les procédures d'anesthésie lors d'interventions chirurgicales chez les patients atteints de la MLII.

Selon les membres du comité consultatif, les patients atteints de la MLII sont de grands consommateurs de soins de santé et ils sont souvent hospitalisés. Dans plusieurs cas de MLII, un des parents serait dans l'obligation d'arrêter de travailler pour prendre soin à temps plein de son enfant atteint. Au Québec, une transplantation de cellules souches par greffe de moelle osseuse aurait été tentée chez seulement un patient et n'aurait pas changé la progression de la maladie. La transplantation de cellules souches ne serait pas recommandée par les médecins du Québec pour le traitement de la MLII, et elle serait de moins en moins envisagée comme modalité potentielle de traitement ailleurs dans le monde.

3.3 Performance du test de porteur de la MLII

Aucune étude n'a été publiée sur la performance du test de porteur de la MLII. Selon l'information fournie par le laboratoire responsable de l'offre de tests de porteur pour quatre maladies héréditaires récessives chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord, environ 85 % des naissances d'enfants atteints d'une maladie héréditaire récessive surviennent dans des familles qui n'avaient pas conscience de leur statut de porteur. Une offre publique et gratuite de tests permet de joindre ces couples de porteurs qui n'auraient pas consulté un professionnel de la santé pour connaître leur risque d'être porteurs, dans le cas où les personnes admissibles auraient été au fait de l'existence de cette offre.

Le laboratoire de biologie moléculaire et de génétique médicale du CIUSSS Saguenay–Lac-Saint-Jean a produit un rapport de validation du test de porteur de la mucolipidose de type II par génotypage TaqMan sur autoprélèvements de cellules buccales [CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean, 2020]. En bref, cette technique de génotypage consiste à faire une réaction d'amplification en chaine par polymérisation (PCR) quantitative par détection de la fluorescence en temps réel. Lors de la réaction d'amplification par l'enzyme polymérase, les sondes spécifiques aux allèles de types sauvage et muté sont dégradées et émettent de la fluorescence.

La **validation technique du génotypage clinique TaqMan** a été faite à l'aide d'une autre technique de séquençage, soit le pyroséquençage. Au total, dix individus porteurs du variant pathogène c.3503_3504delTC du gène *GNPTAB* ainsi que quinze individus non porteurs identifiés à l'aide de la technique TaqMan ont aussi été soumis au pyroséquençage. Une concordance de 100 % entre les deux techniques a été observée. Les réactions de génotypage TaqMan et de pyroséquençage ont toutes été effectuées au laboratoire ÉPIMET (Équipe de recherche sur la régulation épigénétique de la santé métabolique) de l'hôpital de Chicoutimi [CIUSSS Saguenay-Lac-Saint-Jean, 2020]. Ces résultats suggèrent donc que la technique de génotypage TaqMan a une **sensibilité** et une **spécificité** de 100 % pour la détection du variant pathogène c.3503_3504delTC du gène *GNPTAB* [CIUSSS Saguenay-Lac-Saint-Jean, 2020]. Selon les responsables de l'offre, l'analyse de l'échantillon buccal acheminé au laboratoire par la poste est fiable et robuste, quelles que soient la température extérieure ou les conditions météorologiques.

Cependant, la sensibilité et la spécificité du test sur le plan populationnel ne peuvent pas être déterminées. En effet, lorsque les deux parents sont porteurs, les risques de donner naissance à un enfant atteint de la maladie sont de 25 %. Par conséquent, les résultats faux positifs ne peuvent pas être détectés, puisque la probabilité que deux parents porteurs donnent naissance à un enfant non atteint (sain ou porteur) est de 75 %. La naissance d'un enfant non atteint ne remet donc pas en cause un résultat positif chez les parents porteurs. En contrepartie, les résultats faux négatifs pourraient être détectés par la naissance d'un enfant atteint et dont les parents n'auraient pas été reconnus comme porteurs, soit par une défaillance du test à détecter le variant génétique, soit par la présence d'un variant génétique autre que celui ciblé par le test. Dans ce dernier cas, il ne s'agirait pas d'un faux négatif à proprement parler, mais d'une limite associée au test.

3.4 Efficacité clinique et utilisation de l'information obtenue par le test de porteur

La revue de la littérature n'a permis de repérer aucun article portant sur le test de porteur de la MLII. La recherche de la littérature a donc été étendue aux tests de porteur pour d'autres maladies autosomiques récessives.

Au terme de la revue de la littérature, l'efficacité clinique des tests de porteur peut être abordée de deux manières :

- pour favoriser l'autonomie reproductive;
- pour prévenir la naissance d'enfants qui pourraient être atteints ou améliorer la santé et la qualité de vie des enfants atteints et celles de leur famille.

L'objectif d'une offre de tests de porteur est généralement en phase avec l'efficacité visée par les tests. En ce sens, l'objectif de l'offre de tests de porteur pour les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord est de promouvoir l'autonomie reproductive des couples en leur donnant de l'information de qualité afin qu'ils puissent prendre une décision libre et éclairée concernant leurs choix reproductifs[15]. Un objectif de prévention des maladies ciblées irait à l'encontre du libre choix des parents, qui doit être exercé sans pression extérieure. Les choix reproductifs des couples de porteurs identifiés par un test de porteur ne sont pas comptabilisés[16]. Les choix reproductifs possibles pour les couples de porteurs sont la procréation médicalement assistée, une grossesse naturelle suivie d'un diagnostic prénatal ou d'une grossesse sans investigation. Advenant un diagnostic prénatal positif, les couples peuvent décider d'interrompre la grossesse ou se préparer à la naissance d'un enfant atteint.

L'efficacité clinique des tests de porteur se traduirait, entre autres, par la réduction du nombre de naissances d'enfants atteints de la maladie ou par l'amélioration de la santé et de la qualité de vie des enfants atteints. Cette efficacité clinique est difficile à évaluer dans le contexte québécois compte tenu de l'absence de collecte de données à cet égard. De plus, la prévalence à la naissance des maladies incluses dans l'offre actuelle de tests de porteur ne peut être mesurée en raison de l'absence de code CIM-10 spécifique à chacune de ces maladies. Le choix des parents de poursuivre ou non une grossesse lorsqu'un enfant à naître est atteint dépend aussi de la maladie et de son pronostic.

Une tension éthique existe entre ces deux objectifs des tests de statut de porteur, soit l'autonomie de choix et la prévention des maladies ciblées par les tests [INESSS, 2024b]. Certains auteurs ont d'ailleurs suggéré que ces deux objectifs ne doivent pas être nécessairement mutuellement exclusifs [Dive et Newson, 2021; CESP, 2016]. Ils affirment qu'il pourrait être éthiquement possible d'ajouter l'objectif de prévention à

[15] Site Web, consultable à : https://www.quebec.ca/sante/conseils-et-prevention/depistage-et-offre-de-tests-de-porteur/tests-de-porteur-maladies-hereditaires-recessive.

[16] Communication personnelle avec les responsables de l'offre.

celui de la promotion de l'autonomie reproductive, et ce, en s'assurant d'informer et de sensibiliser la population de manière neutre et sans exercer de pression extérieure [INESSS, 2024b].

La recherche de la littérature n'a repéré aucune étude concernant les choix reproductifs de couples porteurs de la MLII. Toutefois, dans un contexte de tests de porteur, il semble que la majorité des couples de porteurs identifiés par un test de porteur optent pour des actions visant à éviter la naissance d'un enfant atteint, mais la nature clinique de la maladie (sévérité) ainsi que certains aspects culturels et religieux influent sur les choix reproductifs des couples de porteurs [INESSS, 2024b].

Deux études québécoises ont rapporté de l'information sur les choix reproductifs de couples de porteurs repérés par l'offre de tests de porteur au Saguenay–Lac-Saint-Jean, dans Charlevoix et en Haute-Côte-Nord [Frigon *et al.*, 2022; Tardif *et al.*, 2018]. Frigon et ses collaborateurs [2022] se sont entretenus avec 22 couples de porteurs identifiés par l'offre de tests de porteur au cours des dix dernières années. Les auteurs ont rapporté que la majorité des couples de porteurs participant à l'étude ont opté pour une grossesse naturelle suivie d'un diagnostic prénatal, et que cinq des six couples (5/6, 83,3 %) qui avaient reçu un diagnostic prénatal positif avaient décidé d'interrompre la grossesse en cours. Toujours dans le cadre de la même offre de tests de porteur, Tardif et ses collaborateurs [2018] ont aussi rapporté que les huit couples identifiés comme porteurs qui ont vécu une grossesse ont tous opté pour procéder à un diagnostic prénatal. Les auteurs n'ont toutefois fourni aucune information concernant les résultats des diagnostics prénataux et les décisions subséquentes des couples. Ces auteurs ont aussi mentionné que la moitié des couples n'avaient pas reçu de conseil génétique après leur résultat positif de porteur [Tardif *et al.*, 2018].

Quelques enquêtes populationnelles menées au Québec ont rapporté la perception des personnes du Saguenay–Lac-Saint-Jean quant à leurs intentions reproductives à la suite d'un diagnostic prénatal positif. Dans une consultation menée auprès de 2 432 personnes de 18 à 44 ans résidant au Saguenay–Lac-Saint-Jean réalisée en 2012, on a demandé aux répondants s'il était acceptable d'avoir recours à une interruption de grossesse lorsque les analyses montrent que l'enfant à naître est atteint de l'une des quatre maladies incluses dans le test de porteur pour les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord. En réponse à cette question, 29,2 % étaient totalement en accord et 28,7 % étaient plutôt d'accord (pour un total de 57,9 % en accord). L'acceptabilité du recours à une interruption de grossesse serait aussi tributaire du niveau d'éducation des participants [Blackburn *et al.*, 2014]. Des résultats similaires avaient été observés dans deux autres études populationnelles menées au Saguenay–Lac-Saint-Jean, dans lesquelles une majorité (75,7 % et 77,3 %) de répondants avaient indiqué qu'ils procèderaient à une interruption de grossesse si leur enfant à naître était atteint d'une maladie héréditaire grave [Blackburn *et al.*, 2005; De Saedeleer *et al.*, 2003].

La perception d'un objectif de prévention des maladies génétiques ciblées se manifeste au sein de la population québécoise. Cette perception populaire s'est fait sentir lors de la médiatisation des tests de porteur où était mentionnée l'importance des tests pour

prévenir les maladies. *De plus, les données provenant d'un sondage mené dans le cadre de cette évaluation montrent que plus de la moitié des répondants, qu'ils aient effectué un test de porteur ou non, considèrent la participation aux tests de porteur comme un moyen de prévenir la naissance d'un enfant atteint [INESSS, 2024b]*.

Selon certains membres du comité consultatif, un couple de porteurs connaissant les caractéristiques cliniques de la MLII opterait fort probablement pour une option reproductive permettant d'éviter la naissance d'un enfant atteint de cette maladie. Ces membres ont toutefois rappelé que le choix de faire le test doit être éclairé et autonome, de même que les choix reproductifs qui peuvent en découler.

3.5 Innocuité du test de porteur de la MLII

La revue de la littérature n'a permis de repérer aucun article concernant les risques physiques et psychosociaux liés aux tests de porteur de la MLII. La recherche de la littérature a donc été étendue aux tests de porteur pour d'autres maladies autosomiques récessives.

Puisque le prélèvement de cellules buccales est une technique non invasive, les **risques physiques** qui y sont rattachés sont faibles, voire nuls.

Une publication récente de l'INESSS [INESSS, 2024b] a documenté la littérature afin de déterminer **l'impact psychologique** d'un résultat positif à un test de porteur. Les études trouvées dans la littérature mentionnent que la divulgation d'un résultat positif à un test de porteur augmente de manière temporaire le niveau d'anxiété chez une minorité de participants. *Près des deux tiers de l'ensemble des personnes qui ont répondu au sondage et qui ont fait un test de porteur ont dit ne pas avoir ressenti de l'anxiété au cours du processus, et la majorité a reçu l'appui de l'entourage [INESSS, 2024b]. L'anxiété semble dépendre des connaissances des participants sur la génétique et les tests de porteur, de l'histoire familiale de maladies héréditaires récessives, du stade du projet familial et du caractère de la personne participante [INESSS, 2024b]. Les personnes admissibles aux tests qui seraient bien informées auraient potentiellement moins d'anxiété.* De plus, une minorité d'individus identifiés comme porteurs ont rapporté avoir perçu un impact négatif sur leur image personnelle, y compris sur la perception de leur état de santé, l'autostigmatisation et la stigmatisation sociale. Finalement, la littérature a rapporté qu'un résultat positif au test de porteur peut avoir des effets variés (positif, négatif ou neutre) sur le couple et la famille [INESSS, 2024b].

Selon certains membres du comité consultatif, le niveau de stress des participants à l'offre de tests de porteur serait léger et de courte durée puisque l'information est obtenue rapidement. Ces membres ont souligné que la présence de la Corporation de recherche et d'action sur les maladies héréditaires (CORAHM)[17] a augmenté de manière importante les connaissances en génétique dans la population, ce qui a mené à une réduction des impacts négatifs liés aux tests, notamment la stigmatisation. D'autres membres du comité consultatif ont toutefois rapporté que les connaissances en génétique dans les autres régions du Québec sont plus limitées. Malgré des connaissances en génétique, les couples porteurs peuvent vivre un choc lorsqu'ils apprennent leur statut.

Quelle que soit la maladie visée, un résultat négatif à un test de porteur peut apporter un faux sentiment de sécurité aux personnes participantes [INESSS, 2024b]. Il est en effet possible qu'une personne reçoive un résultat négatif au test de porteur pour le variant génétique ciblé, mais qu'elle soit porteuse d'un autre variant génétique pouvant causer la MLII. Le **risque résiduel** représente le risque calculé qu'un individu soit porteur d'un variant pathogène malgré un résultat négatif aux tests [ACOG, 2017]. Le risque résiduel associé au test de porteur de la MLII est expliqué par la présence de variants pathogènes dans le gène *GNPTAB,* qui ne sont pas ciblés par le test. Comme mentionné à la section 2.3, à ce jour, plus de 500 variants pathogènes ont été identifiés dans le gène *GNPTAB*. Les données présentées aux tableaux 7 et 8 permettent d'estimer le risque résiduel qu'un individu soit porteur d'un variant pathogène dans le gène *GNPTAB*, et ce, malgré un résultat négatif au test de porteur ciblant le variant d'intérêt. La fréquence de porteur du variant d'intérêt (1 / 1 012, c.3503_3504_delTC, tableau 8) dans la population générale a été soustraite de la fréquence de l'ensemble des variants pathogènes dans le gène *GNPTAB* (1 / 179, tableau 7). **Le risque résiduel est donc estimé à 1 / 217**[18]. Puisque ces données rapportent la fréquence de porteur dans plusieurs groupes génétiques ancestraux inclus dans la base de données gnomAD, cette estimation du risque résiduel est plus applicable aux individus venant d'une population mixte, et non à la population issue de l'effet fondateur. Le risque résiduel pour les personnes soumises à l'effet fondateur ne peut pas être estimé à partir des données disponibles.

Selon les membres du comité consultatif, l'estimation du risque résiduel de la MLII au Québec à 1 / 217 semble réaliste comme ordre de grandeur, bien que certaines nuances et limites doivent être soulignées. En effet, un risque résiduel de 1 / 217 représente une hypothèse qui doit être validée par des données de séquençage au Québec. Certains membres du comité consultatif ont entre autres souligné les limites liées à l'utilisation de la base de données gnomAD, dans laquelle la population canadienne-française est mal représentée. De plus, certains membres ont mentionné que l'effet fondateur dans les régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord a eu pour

[17] CORAMH est un organisme régional à but non lucratif qui a pour mission d'informer, de sensibiliser et d'informer la population du Saguenay–Lac-Saint-Jean sur les maladies héréditaires fréquentes dans la région. Site Web, consultable à : https://coramh.org/.

[18] Le risque résiduel est de 1 / 202 pour le groupe génétique ancestral « Européen non Finlandais ».

effet de concentrer certains variants génétiques, mais aussi d'en exclure d'autres. Pour cette raison, certains membres du comité consultatif estiment que le risque résiduel qu'un individu originaire des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord soit porteur d'un autre variant pathogène dans le gène GNPTAB malgré un résultat négatif à l'offre de tests de porteur est très faible.

Finalement, ces tests génétiques, par la technique appliquée, n'offrent pas de manière générale de **résultat faux positif et faux négatif**, puisque la sensibilité et la spécificité du test pour découvrir le variant génétique d'intérêt ont été calculées à 100 %. Des erreurs de laboratoire peuvent toutefois se produire.

POINTS SAILLANTS

Le diagnostic de la mucolipidose de type II est effectué à partir des présentations cliniques et radiographiques de la maladie, ainsi que de résultats biochimiques anormaux comprenant un niveau élevé d'oligosaccharides urinaires. Le diagnostic est confirmé par le séquençage bi allélique de variants pathogènes dans le gène *GNPTAB*.

Aucun traitement curatif n'est présentement disponible pour la MLII. La transplantation de cellules souches, qui applique une correction croisée et rétablit le trafic des enzymes vers le lysosome, n'augmente pas de manière significative l'espérance de vie des patients atteints de la MLII. Selon les membres du comité consultatif, la transplantation de cellules souches n'est pas faite au Québec dans les cas de MLII.

Le test de porteur de la MLII, basé sur la technique de génotypage clinique TaqMan, montre une sensibilité et une spécificité de 100 % pour le variant génétique c.3503_3504delTC. Un risque résiduel d'être porteur d'un variant pathogène causant la MLII existe malgré un résultat négatif au test.

Le test de porteur de la MLII ne présente pas de risque physique, mais il pourrait causer une augmentation de l'anxiété et avoir un impact négatif sur la perception personnelle des identifiés comme porteurs du variant génétique, et d'autant plus chez les couples porteurs.

4 DIMENSION SOCIOCULTURELLE

4.1 Disponibilité mondiale des tests de statut de porteur de la MLII

Une revue de la littérature scientifique et de la littérature grise a permis de documenter des offres de tests qui incluent la MLII dans différents pays ou provinces ou de relever des prises de position sur la pertinence de l'inclusion de cette maladie à des offres de test de porteur.

Dans une prise de position commune, le comité de génétique de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) et le Collège canadien des généticiens médicaux (CCGM) se sont montrés favorables au dépistage du statut de porteur de la MLII [Wilson *et al.*, 2016][19]. Selon ces sociétés scientifiques, l'approche de l'offre de tests devrait être basée sur l'histoire familiale de la MLII, en vérifiant les antécédents familiaux sur trois générations pour les couples issus de la population du Saguenay–Lac-Saint-Jean.

De plus, l'American College of Medical Genetics and Genomics a recommandé les tests de porteur de maladies liées au gène *GNPTAB* (inclut la MLII et la MLIII) pour les femmes en situation préconceptionnelle ou prénatale [Gregg *et al.*, 2021].

L'Australie a réalisé un projet pilote, le projet Mackenzie, qui a pris fin en 2022, afin de soumettre 10 000 couples au dépistage pour déterminer leur statut de porteur de nombreuses maladies héréditaires. Un groupe de professionnels, composé notamment de généticiens, de conseillers en génétique et de chercheurs, a évalué 2 397 gènes afin de déterminer ceux qui devraient être inclus dans l'offre de tests du projet pilote [Kirk *et al.*, 2021]. Le gène *GNPTAB* responsable de la MLII a été inclus, mais il n'y a pas eu de données spécifiques à la MLII publiées à la suite de ce projet pilote.

Finalement, une recherche dans les sites Web gouvernementaux, d'associations de professionnels et d'entreprises privées qui offrent des services de séquençage a permis de constater que les tests de porteur de la MLII (ou d'autres maladies génétiques liées au gène *GNPTAB*) sont inclus[20] dans plusieurs panels commerciaux de dépistage étendu du statut de porteur (Tableau 9).

[19] L'étude de Wilson et ses collaborateurs (2016) a été retirée depuis sa publication.

[20] Il n'est pas possible de savoir sur la base de quels critères des entreprises ont inclus ou non des maladies dans leur offre de tests, et ces critères pourraient différer de ceux considérés par des offres appuyées par du financement public.

Tableau 9 Entreprises privées offrant des tests de statut de porteur de la MLII

Entreprises	Pays	Site Web
Lifelabgenetics	Canada	https://www.lifelabsgenetics.com/wp-content/uploads/2021/01/Expanded-Carrier-Screening-Physician-Aid-v4.pdf
tellmeGen	Plusieurs, y compris le Canada	https://www.tellmegen.com/en/results/monogenic-diseases
Myriads Genetics	États-Unis	https://myriad.com/genetic-tests/foresight-carrier-screen/
Invitae	États-Unis	https://www.invitae.com/en/providers/test-catalog/gene-21473?tab=carrier
Labcorp	États-Unis	https://womenshealth.labcorp.com/patients/about-genetic-testing/genetic-disorders-and-terms

4.2 Acceptabilité sociale et stigmatisation

L'offre de tests de porteur pour quatre maladies héréditaires récessives chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord a débuté par un projet pilote en 2010 pour les personnes résidant au Saguenay–Lac-Saint-Jean. En 2018, l'offre a pris de l'expansion afin d'inclure les personnes originaires de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord, et aussi afin de joindre les futurs parents qui ne résideraient pas dans les régions ciblées, mais dont les grands-parents seraient originaires de ces régions. L'ajout de nouvelles maladies à l'offre actuelle a souvent fait la manchette dans les médias, et le souhait de voir l'offre s'élargir a souvent été évoqué.

Quelques études québécoises ont évalué la perception des citoyens et des usagers face aux tests de porteur au Saguenay–Lac-Saint-Jean. Lors d'une étude populationnelle menée en 2014, 75,9 % des personnes sondées ont déclaré avoir l'intention de passer des tests de porteur dans le cas où elles désireraient fonder une famille, suggérant ainsi que les tests de porteur sont bien acceptés dans la population du Saguenay–Lac-Saint-Jean [Blackburn *et al.*, 2014]. Les répondants au sondage seraient aussi enclins à informer leurs proches s'ils obtenaient un résultat positif à un test de porteur, démontrant ainsi l'acceptabilité liée au statut de porteur (73,8 % des répondants informeraient certainement leurs proches d'un résultat de porteur, alors que 18,2 % le feraient probablement) [Blackburn *et al.*, 2014].

Durant le projet pilote, un sondage portant sur la satisfaction a été mené auprès des participants du Saguenay–Lac-Saint-Jean [Pouliot *et al.*, 2014]. À cette époque, ces personnes devaient se déplacer pour participer à une séance d'information sur les tests de porteur de maladies héréditaires récessives avant qu'une infirmière ne procède à un prélèvement. Le sondage a démontré un haut taux de satisfaction quant aux différentes modalités associées aux tests – choix des heures proposées, distance à parcourir, déroulement de la rencontre, contenu de la séance d'information, méthode employée pour la transmission des résultats. Cependant, dans le cadre d'un autre sondage plus

récent auprès de couples porteurs d'une des quatre maladies visées par les tests pour les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord, les répondants ont mentionné que les choix reproductifs auxquels les couples sont confrontés peuvent les ébranler dans leurs valeurs personnelles, de couples et familiales [Frigon *et al.*, 2022].

Un sondage a démontré que les individus considèrent qu'il est juste et équitable d'offrir des tests de porteur à des populations ciblées en fonction de leurs risques. Les personnes sondées étaient toutefois d'avis que des tests de porteur pourraient être rendus disponibles à une population plus large dans la province. Les personnes consultées ont aussi mentionné ne pas ressentir de stigmatisation envers leur groupe ethnique ou leur origine à cause des tests et elles s'estiment plutôt chanceuses d'avoir accès à de tels tests [INESSS, 2024b].

POINTS SAILLANTS

Le test de porteur de maladies liées au gène *GNPTAB*, qui incluent la MLII, a été recommandé par l'ACMG en 2021. Plusieurs entreprises privées offrent le testaux individus sans antécédents familiaux qui souhaitent connaître leur statut de porteur de maladies génétiques rares. Ces tests portent sur un grand nombre de maladies, la MLII pouvant y être incluse.

L'offre de tests de porteur est bien connue et acceptée dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean, et l'ajout de nouvelles maladies est attendu par plusieurs groupes.

5 DIMENSION ORGANISATIONNELLE

5.1 Parcours clinique des participants à l'offre de tests de porteur

L'offre actuelle de tests de porteur permet aux individus admissibles – soit ceux âgés de 18 ans ou plus, qui ont au moins un de leurs grands-parents biologique né dans les régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord et qui sont en situation préconceptionnelle ou prénatale – de savoir s'ils sont porteurs d'un gène défectueux associé à quatre maladies récessives. Pour participer à l'offre de tests de porteur, les individus admissibles doivent se rendre sur le site Web du gouvernement du Québec[21], répondre à un questionnaire de compréhension de dix questions et remplir un formulaire de participation. Les participants reçoivent par la poste, entre trois et cinq jours ouvrables plus tard, une trousse d'autoprélèvement accompagnée d'un formulaire de consentement et d'une enveloppe-réponse.

Selon les responsables de la plateforme, les résultats de porteurs sont obtenus à l'intérieur de cinq à sept jours après la réception de l'échantillon au laboratoire. Le délai écoulé entre la demande de la trousse par le participant et la réception de son statut de porteur est d'environ 20 jours. En situation prénatale, un processus accéléré est établi pour fournir le résultat de statut de porteur dans un délai de 5 à 10 jours. Un système automatisé a été mis en place pour informer les participants qui sont identifiés comme non porteurs. Les **résultats négatifs sont alors transmis par la poste** dans une lettre explicative. Les **résultats positifs sont transmis par téléphone** par un conseiller en génétique afin de discuter des résultats et de répondre aux questions, puis une lettre explicative est envoyée. Le partenaire reproductif de la personne identifiée comme porteuse se verra alors offrir de participer au test de porteur. Le ou la partenaire d'un individu identifié comme porteur d'une des maladies incluses dans l'offre de tests de porteur devient admissible à participer à l'offre de tests, et ce, même si ce partenaire n'était pas admissible initialement – par exemple, non originaire des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord [MSSS, 2023].

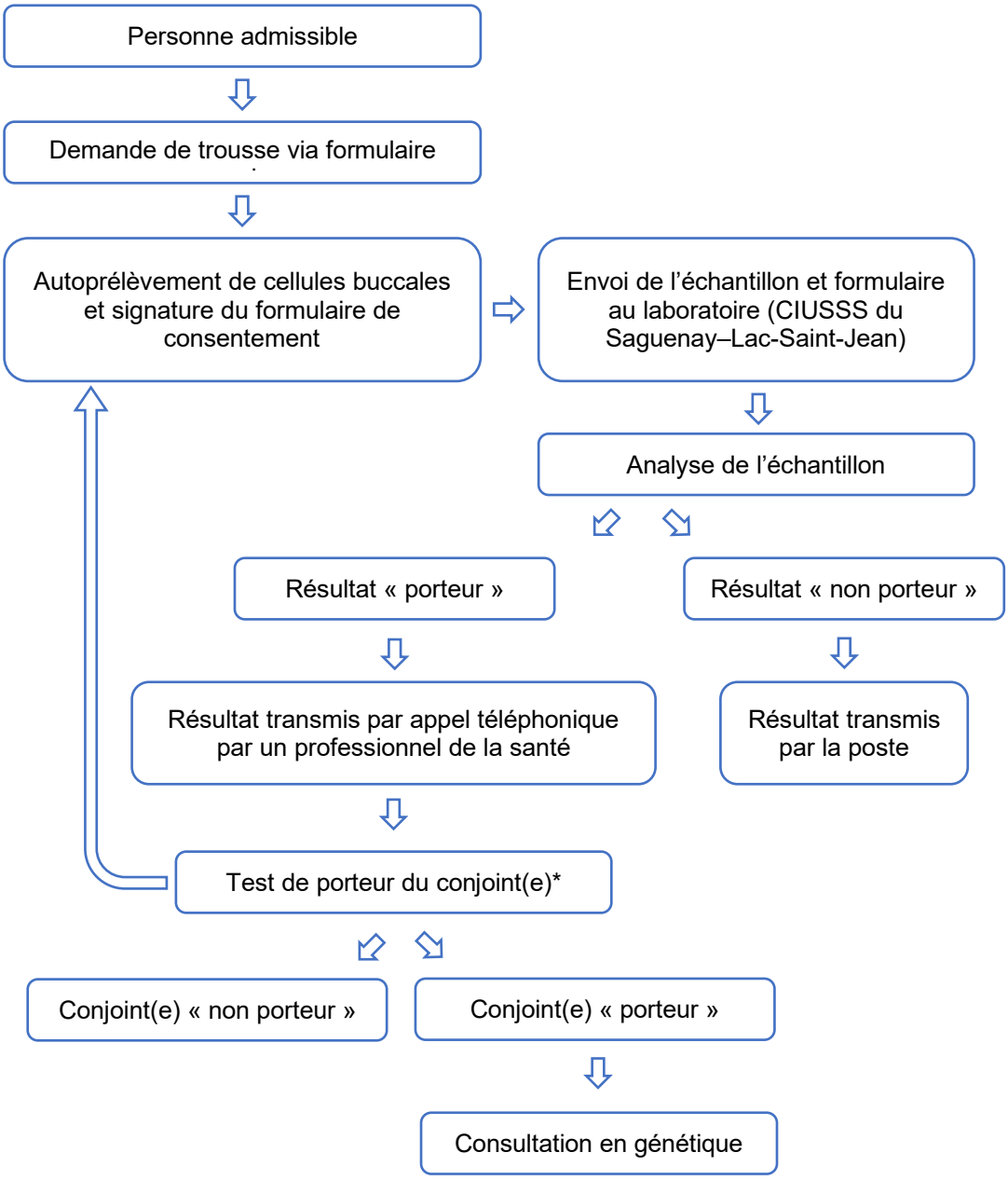
Lorsque les **deux partenaires reproductifs sont porteurs d'un gène défectueux pour la même maladie récessive**, ces couples reçoivent alors un appel téléphonique d'un conseiller en génétique qui leur explique les implications de ces résultats[22]. Ce conseiller met alors les couples de porteurs qui le désirent en contact avec un service de génétique de leur région. Ils pourront alors planifier une rencontre de conseil génétique et discuter des différentes options concernant la planification familiale ou le suivi de grossesse. Au Québec, un outil d'aide à la décision pour les couples porteurs d'une des quatre maladies incluses dans l'offre de tests de porteur pour quatre maladies héréditaires récessives chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix

[21] Site Web, consultable à : https://www.quebec.ca/sante/conseils-et-prevention/depistage-et-offre-de-tests-de-porteur/tests-de-porteur-maladies-hereditaires-recessive/description-tests-porteur.

[22] La probabilité pour ces couples d'avoir un enfant atteint de la maladie récessive est alors de 1 sur 4 (25 %).

et de la Haute-Côte-Nord est en cours d'élaboration[23]. Un aperçu du parcours clinique de l'offre de tests de porteur est présenté à la figure 2.

Figure 2 Parcours clinique des participants à l'offre de tests de porteur en place pour les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord



* Lorsque la personne admissible est enceinte de 12 à 16 semaines ou s'il s'agit du partenaire d'une femme enceinte de 12 à 16 semaines, les deux conjoints reçoivent une trousse et les tests sont faits de manière simultanée.

[23] Un nouvel outil adapté aux besoins pour soutenir les couples porteurs du gène de la tyrosinémie https://lelien.santesaglac.gouv.qc.ca/2023/05/23/un-nouvel-outil-adapte-aux-besoins-pour-soutenir-les-couples-porteurs-du-gene-de-la-tyrosinemie/ et https://www.poitraslab.com/planificationfamiliale.

Il a été mentionné lors des travaux du comité consultatif que les conseillers en génétique et les médecins généticiens de différentes régions du Québec connaissent l'offre de tests de porteur actuellement en place. Les individus et couples vus en conseil génétique pour d'autres raisons médicales et qui mentionnent être originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord sont référés vers le site Web de l'offre de tests de porteur. Il a cependant été mentionné que, dans certains cas, les tests peuvent aussi être faits directement à l'endroit où les patients consultent sans passer par le site Web du MSSS. Dans le cas de grossesses de plus de 16 semaines, les couples doivent être directement pris en charge pour les tests de porteur et le suivi. Les membres du comité consultatif ont souligné l'importance de bien informer les personnes qui désirent participer à l'offre de tests de porteur, notamment concernant les enjeux et les limites de ces tests.

De plus, selon certains membres du comité consultatif, les pratiques entourant les tests de porteur du conjoint d'un individu identifié comme porteur varient au Québec. Cela serait relativement uniforme dans le contexte de l'offre de tests, c'est-à-dire que le conjoint serait soumis au test pour les variants couverts par l'offre. La marche à suivre pour le test de porteur d'un conjoint lorsque son ou sa partenaire est porteur ne serait pas uniforme dans le contexte d'autres maladies, comme l'est la MLII en ce moment. Le test de porteur du conjoint serait fait selon l'évaluation de ses risques, ce qui pourrait s'apparenter au test de la trisomie 21 où les investigations complémentaires dépendent des risques calculés. Selon le niveau de risques estimé, il se pourrait que des individus doivent payer des services s'ils désirent des investigations supplémentaires. Des sentiments d'iniquité, de la frustration et de l'anxiété peuvent donc être présents pour certains couples lorsque le test n'est pas offert au conjoint d'un individu porteur. Les recommandations à venir du CCGM aborderont, notamment, les tests de porteur chez les conjoints.

Les membres du comité consultatif ont souligné l'importance de bien informer les personnes qui désirent participer à l'offre de tests de porteur, notamment concernant les enjeux et les limites de ces tests de porteur.

5.2 Volume d'analyse des tests de porteur actuellement en place au Québec

Le niveau actuel de participation à l'offre de tests de porteur apporte de l'information sur les possibles enjeux organisationnels et les impacts sur le réseau de la santé associés à l'ajout de maladies à l'offre actuelle. Les données concernant le volume des tests permettent, entre autres, d'estimer le nombre d'analyses supplémentaires à effectuer et le nombre d'individus identifiés comme porteurs de la MLII. Ces données sont aussi utiles pour évaluer l'impact économique d'un éventuel ajout du test de porteur de la MLII à l'offre de tests actuelle (section 6).

Selon le *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*, les codes 55311 et 55312 sont associés à des tests de statut de porteur sur prélèvements de cellules buccales[24]. Le code 55311 analyse les échantillons pour les quatre maladies. Le code 55312 serait employé lorsque le test pour une seule maladie est demandé par le participant. Cependant, le laboratoire recherche toujours les quatre maladies et la sélection est faite au moment de la divulgation des résultats, ce qui explique l'absence d'analyse sous le code 55312. Il existe aussi le code 55315 qui est spécifique à la recherche de la mutation individuelle de c.3503_3504delTC pour la MLII, mais dans un contexte externe à l'offre de tests de porteur.

Selon certains membres du comité consultatif, le test de porteur de la MLII serait offert aux personnes des régions ciblées par l'offre de tests de porteur dans certains établissements du Québec à la suite d'un conseil génétique, mais sans histoire familiale de la MLII. Une partie du volume d'analyses pour le code 55315 reflèterait donc le test de porteur de la MLII pour des individus originaires des régions soumises à l'effet fondateur vus en conseil génétique, mais cette démarche ne fait pas consensus.

Dans l'ensemble, le niveau de participation à l'offre de tests de porteur est plutôt stable depuis son élargissement au niveau provincial en 2018. Le nombre de trousses envoyées et reçues pour analyses à la plateforme a varié entre 2 280 et 2 622, et entre 1 729 et 1 925, respectivement. Entre 7 et 14 couples de porteurs sont identifiés chaque année pour les quatre maladies incluses dans l'offre de tests de porteur, ce qui fait environ 2 à 3 couples porteurs par an par maladie. Les données issues du répertoire de biologie médicale concernant l'offre de tests de porteur (code 55311) montrent des résultats légèrement supérieurs concernant le nombre d'analyses, variant entre 1 857 et 2 270 analyses par année[25]. Les données relatives aux volumes provenant des demandeurs ainsi que ceux provenant du répertoire de biologie médicale sont présentées au tableau 10.

[24] *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* – Édition 2022-2023, https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-003378/.

[25] En excluant les données de l'année 2017-2018.

Tableau 10 Données sur le niveau de participation à l'offre de tests de porteur

Données fournies par les responsables de la plateforme SLSJ			Données sur les volumes / répertoire de biologie médicale			
Années	**N^bre de trousses retournées (N^bre de trousses demandées)**	**N^bre de couples de porteurs identifiés***	**Années†**	**55311 (VP)**	**55312 (VP)**	**55315 (VP)**
2023	1 781 (2 280)	n.d.	2022-2023	1 907 (25)	0 (25)	551 (197)
2022	1 925 (2 510)	7	2021-2022	2 270 (25)	0 (25)	380 (197)
2021	1 853 (2 551)	14	2020-2021	2 054 (25)	0 (25)	8 (197)
2020	1 767 (2 486)	10	2019-2020	1 971 (24)	0 (24)	13 (186)
2019	1 754 (2 499)	9	2018-2019	1 857 (23)	0 (23)	14 (200)
2018‡	1 729 (2 622)	10	2017-2018‡	586 (23)	0 (23)	n/a§ (n/a)

* Couples de porteurs de l'une des quatre maladies incluses dans l'offre de tests de porteur pour quatre maladies héréditaires récessives chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord : l'acidose lactique congénitale, l'ataxie récessive spastique de Charlevoix-Saguenay, la neuropathie sensitivomotrice héréditaire avec ou sans agénésie du corps calleux et la tyrosinémie héréditaire de type 1.

† La période couverte par les années est du mois d'avril au mois de mars de l'année suivante.

‡ L'élargissement de l'offre de tests de porteur au niveau provincial a été effectué au cours de l'année 2018. Les données pour l'année 2018 ne correspondent donc pas à une année complète.

§ Code inexistant en 2017-2018.

55311 : Offre populationnelle SLSJ (4 maladies) (CIUSSS SLSJ / Hôpital de Chicoutimi) (régional désigné), (SACS 6594ΔT, SACS 5254C>T, LRPPRC C1061T, SLC12A6 2436ΔG, FAH IVS12+5G>A; (TAAN) recherche de mutations sur prélèvement de cellules buccales.

55312 : Offre populationnelle SLSJ (maladies individuelles) (CIUSSS SLSJ / Hôpital de Chicoutimi) (régional désigné), ALC-SLSJ; TH1; NSM /ACC; ARSACS (TAAN) – recherche de mutations individuelles sur prélèvement de cellules buccales

55315 : Mucolipidose de type II (MLII) GNPTAB : c.3503_3504delTC séquençage, mutation individuelle

5.3 Efficacité organisationnelle des tests de porteur de la MLII

Comme mentionné à la section 3.4, l'objectif de l'offre de tests de porteur est de promouvoir l'autonomie reproductive des couples en leur fournissant de l'information de qualité afin qu'ils puissent prendre une décision libre et éclairée[26]. L'efficacité organisationnelle d'une l'offre de tests de porteur, et ce, de façon indépendante des maladies incluses dans celle-ci, pourrait se décliner en trois principaux critères, soit : 1) **s'assurer que les personnes admissibles sont informées de l'existence de l'offre, y ont accès et reçoivent leurs résultats au moment opportun;** 2) **fournir une information de qualité sur les tests**, les résultats possibles et leurs conséquences; et

[26] Site Web, consultable à : https://www.quebec.ca/sante/conseils-et-prevention/depistage-et-offre-de-tests-de-porteur/tests-de-porteur-maladies-hereditaires-recessive.

3) assurer un **suivi en conseil génétique** et fournir aux couples identifiés l'information de qualité relative aux options reproductives [INESSS, 2024b].

5.3.1 Identification des couples

Afin d'identifier les couples de porteurs de la MLII, les individus admissibles à l'offre de tests de porteur doivent connaître l'existence de cette offre. Les résultats du sondage montrent que l'offre de tests de porteur est bien connue au Saguenay–Lac-Saint-Jean, mais qu'elle semble moins connue dans les autres régions du Québec. Selon les documents fournis par les responsables de l'offre, bien qu'environ la moitié des individus admissibles à l'offre de tests de porteur résident à l'extérieur des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord, la majorité (68,4 %) des participants à l'offre de tests résident dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean. Toujours selon les responsables de l'offre, la grande majorité des couples de porteurs identifiés (88,2 %, 45/51) depuis l'élargissement de l'offre en 2018 résident dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean.

De plus, la littérature suggère fortement que le moment idéal pour la participation au test de porteur est en situation préconceptionnelle [INESSS, 2024b]. En effet, les couples de porteurs identifiés avant la grossesse ont plus d'options reproductives que les couples identifiés en situation prénatale. Un couple de porteurs identifié en situation prénatale peut seulement décider d'opter ou non pour un diagnostic prénatal, et advenant un résultat positif, décider de donner naissance à un enfant atteint ou d'interrompre la grossesse. Selon les responsables de l'offre, des 9 381 participants à l'offre de tests de porteur depuis son élargissement en 2018, plus de la moitié (50,7 %) étaient en situation prénatale.

5.3.2 Information

Il est important que les participants aux tests de porteur reçoivent et comprennent toute l'information qui leur est fournie afin de prendre une décision éclairée lorsqu'il s'agit de procéder ou non au test de porteur [INESSS, 2024b]. L'information pour les participants à l'offre de tests de porteur est disponible sur le site Web du ministère de la Santé et des Services sociaux [MSSS, 2023]. L'information fournie aux participants comprend notamment une description de l'offre de tests de porteur (mode de transmission, maladies ciblées par l'offre, critères d'admissibilité à l'offre), les avantages et les inconvénients de recourir aux tests de statut de porteur ainsi que les résultats possibles et leurs implications. Les étapes à suivre pour recourir à ces tests de porteurs sont aussi détaillées. Après avoir confirmé leur admissibilité à l'offre de tests de porteur, les participants doivent remplir un questionnaire de compréhension de dix questions afin de recevoir la trousse d'autoprélèvement par la poste. Cette trousse contient un rappel de l'information concernant les résultats, les implications, les risques et les inconvénients des tests ainsi qu'un formulaire de consentement à remplir et à signer. Les participants qui auraient besoin d'information supplémentaire concernant le test peuvent aussi contacter directement le laboratoire du CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean.

Les usagers consultés ont mentionné que les professionnels de la santé en première ligne devraient être mieux informés sur les différentes offres de tests de porteur, les populations admissibles et le processus de demande de tests. Les pharmaciens pourraient aussi avoir un rôle à jouer dans l'information aux usagers. Les professionnels de la santé qui accompagnent les femmes enceintes seraient davantage au fait des offres de tests de porteur, mais les couples ne sont généralement pas rencontrés en situation préconceptionnelle, qui demeure le moment idéal pour effectuer les tests de porteur. Les participants à la consultation ont aussi reconnu qu'il peut être difficile pour un professionnel d'identifier l'ethnicité ou l'origine régionale d'un patient lors des rendez-vous médicaux et ainsi d'orienter correctement les personnes admissibles [INESSS, 2024b].

5.3.3 Suivi en conseil génétique et accès aux options reproductives

Les couples porteurs de la MLII doivent avoir accès à un suivi en conseil génétique afin de pouvoir prendre une décision reproductive éclairée. Basée sur la fréquence de porteur du variant pathogène causant la MLII dans la population cible (1 / 48), la fréquence des couples de porteurs de la MLII peut être estimée à 1 couple sur 2 304[27]. Le nombre de couples de porteurs de la MLII est toutefois difficile à estimer, puisque le nombre de couples qui répondent à l'offre de tests de porteur n'est pas connu. Le nombre d'individus identifiés comme porteurs de la MLII, qui devront recevoir un appel téléphonique d'un professionnel de la santé, pourrait être estimé à 47 par année[28].

Les couples de porteurs de la MLII doivent pouvoir accéder à un suivi en conseil génétique et aux options reproductives dans des délais adéquats, et ce, quel que soit leur lieu de résidence au Québec (enjeu régional d'accès aux ressources en santé).

Selon les membres du comité consultatif, les couples de porteurs de la MLII identifiés par l'offre de tests de porteur auraient accès aux ressources en santé, et ce, quel que soit leur lieu de résidence au Québec. Les couples de porteurs seraient vus en priorité par les services de conseil génétique, surtout en situation prénatale. La mise en place récente de nouveaux services assurés de procréation médicalement assistée et de tests génétiques préimplantatoires pourrait créer une hausse du nombre des demandes et augmenter les délais d'attente pour ces services[29].

---

[27] En prenant en considération le fait que les deux partenaires reproductifs viennent d'une région soumise à l'effet fondateur.

[28] Estimé selon les 2 270 analyses effectuées en 2022 et la fréquence du statut de porteur de 1 / 48 dans la population cible.

[29] Des modifications au programme de remboursement de la procréation médicalement assistée ont été effectuées le 6 mars 2024 (site Web, consultable à : https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/perinatalite/procreation-medicalement-assistee/).

5.4 Aspects organisationnels

L'ajout d'un variant pathogène de la MLII à l'offre de tests de porteur comporte quelques enjeux organisationnels. Le site Web du ministère de la Santé et des Services sociaux ainsi que les trousses envoyées aux participants à l'offre de tests de porteur devront être modifiés afin d'inclure l'information relative à la MLII. Selon les responsables de l'offre, l'inclusion du test de porteur de la MLII ne devrait pas toucher de manière significative le nombre de trousses envoyées ou reçues, et l'augmentation du nombre d'analyses ne serait pas assez élevée pour créer des problèmes organisationnels compte tenu des installations et de la disponibilité du personnel. Toutefois, l'ajout du test de porteur de la MLII pourrait entrainer une augmentation temporaire du nombre de trousses demandées par des personnes qui ont déjà participé à l'offre de tests, mais qui désirent avoir des enfants et connaître leur statut de porteur de la MLII. Finalement, toujours selon les responsables de l'offre, avec la trousse d'autoprélèvement de cellules buccales, on peut prélever assez de matériel génétique pour réaliser les analyses supplémentaires associées au test de porteur de la MLII. Frigon et ses collaborateurs [2022] ont rapporté que des participants à l'offre de tests de porteur se sont dits préoccupés par le manque de connaissances de certains professionnels de la santé concernant les maladies incluses dans une offre de tests de porteur. De plus, des couples de porteurs ont mentionné qu'ils auraient aimé bénéficier d'un soutien psychologique dans le processus décisionnel [Frigon *et al.*, 2022]. Les professionnels de la santé, notamment les médecins de famille ou autres professionnels qui font le suivi de personnes en âge de procréer, devront donc être informés des changements dans l'offre de tests de porteur.

5.5 Enjeux éthiques entourant l'ajout de la MLII à l'offre de tests de porteur

La revue de la littérature a permis de repérer trois principales stratégies pour offrir les tests de porteur, soit les tests basés sur l'histoire familiale (tests en cascade), les tests basés sur l'ethnicité et la stratégie de tests dite panethnique [INESSS, 2024b].

Les tests de porteur basé sur l'histoire familiale (qui est présentement offert pour le le test de porteur de la MLII) comporte beaucoup de limites relativement à l'identification d'individus et de couples de porteurs. Par exemple, une étude menée en Australie a montré que 88 % des individus identifiés comme porteurs pour trois maladies récessives (fibrose kystique, amyotrophie spinale et syndrome du X fragile) n'avaient pas d'histoire familiale à cet égard [Archibald *et al.*, 2018]. D'autres auteurs ont rapporté qu'une majorité de couples de porteurs obtiennent de l'information relative à leur statut de porteur seulement après avoir donné naissance à un enfant atteint d'une maladie récessive [Janssens *et al.*, 2017]. Les maladies rapportées par l'étude australienne ont toutefois des fréquences de taux de porteurs plus élevées que la MLII.

Les membres du comité consultatif ont aussi souligné les limites des tests basé sur l'histoire familiale, qui tend à devenir moins efficace dans des familles moins nombreuses.

Les tests basés sur l'ethnicité cible des populations ou des sous-populations qui présentent *a priori* un risque plus élevé d'avoir certaines maladies. L'offre de tests de porteur actuellement en place pour les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord est basée sur cette stratégie. La revue de littérature a aussi reconnu certaines limites associées à cette stratégie [INESSS, 2024b]. Plusieurs auteurs ont mentionné qu'il est de plus en plus difficile d'assigner une ethnicité aux individus dans la population, et que plusieurs personnes pourraient ne pas connaître leurs origines. D'autres auteurs ont souligné que les tests basés sur l'ethnicité est inefficace pour l'identification des couples de porteurs.

Les personnes consultées ont mentionné qu'il est de plus en plus difficile d'attribuer une ethnicité à une personne considérant l'hétérogénéité de la population québécoise [INESSS, 2024b].

La stratégie de tests dite panethnique, qui est offert indépendamment de l'ethnicité, pourrait permettre de réduire la variation et l'iniquité dans l'accès aux tests de statut de porteur [INESSS, 2024b].

Selon les membres du comité consultatif, dans le contexte québécois, l'offre de tests de porteur pour les individus originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord est justifiée et acceptable. Les membres du comité consultatif ont mentionné que, considérant la situation actuelle sur les connaissances et les risques associés à la MLII, l'ajout du test de porteur de cette maladie semble approprié. Certains membres ont aussi mentionné que l'ajout de la MLII à l'offre de tests de porteur vient en fait rétablir un service qui est en ce moment asymétrique et inéquitable. De plus, des individus pourraient décider d'opter pour les tests de porteur au privé, ce qui serait inéquitable considérant les coûts élevés et les risques associés aux offres privées – gestion des données et divulgation des résultats et du suivi.

Lors des discussions en comité, il a toutefois été souligné que l'offre de tests de porteur peut être perçue comme un service « plus » pour les personnes admissibles, et que cette offre ciblée sur une sous-population peut soulever des questions d'équité. Selon certains membres du comité consultatif, des individus d'autres régions au Québec auraient une prévalence plus élevée concernant certaines maladies récessives. De plus, d'autres maladies récessives, au Québec, notamment l'amyotrophie spinale, montrent une fréquence de porteur similaire à celle de la MLII, et ce, dans l'ensemble de la population. Les membres du comité ont mentionné qu'une réflexion plus large devrait être entamée concernant les tests de porteur. Les membres ont souligné l'importance d'obtenir des données fiables et d'identifier d'autres populations québécoises qui présentent a priori *un risque plus élevé d'être atteintes de certaines maladies récessives. Certains membres ont mentionné qu'une banque de données moléculaires centralisée permettrait d'avoir une vision globale de la problématique au Québec, ce qui rendrait possible l'application de politiques globales, entre autres en termes de tests de porteur. La collecte de données sur des patients atteints de maladies rares permettrait aussi de documenter la prévalence de certaines maladies au sein de la population québécoise et de potentiellement pouvoir envisager des tests de porteur selon les maladies.*

POINTS SAILLANTS

Le parcours clinique des participants à l'offre de tests de porteur est bien défini et inclut un soutien en conseil génétique pour les couples de porteurs identifiés. Selon les membres du comité consultatif, les couples de porteurs de la MLII auraient accès à un suivi au moment opportun.

L'ajout du test de porteur de la MLII à l'offre de tests de porteur comporte des enjeux organisationnels mineurs pour la plateforme de l'offre de tests de porteur et pour les besoins en conseil génétique.

L'offre de tests pourrait profiter d'une « publicité » accrue pour joindre les personnes admissibles en situation préconceptionnelle et celles qui n'habitent pas dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean.

Les professionnels de la santé pourraient être davantage informés de l'offre de tests de manière à diriger leurs patients admissibles vers ceux-ci et à les soutenir ensuite.

Enjeux éthiques qui ont été soulevés :

- la connaissance de l'histoire familiale est limitée; beaucoup de couples obtiennent un statut de porteur après la naissance d'un enfant atteint d'une maladie héréditaire récessive;
- il est de plus en plus difficile d'assigner une ethnicité à un individu;
- l'offre de tests à une population touchée par une forte prévalence de maladies génétiques limite les risques d'avoir un enfant atteint;
- une offre publique de tests atténue les iniquités entre les divers services des différentes régions québécoises, mais soulèverait des enjeux d'équité envers d'autres régions où il existe une prévalence élevée de certaines maladies héréditaires récessives;
- des maladies héréditaires récessives ont une fréquence de porteurs similaire à celle de la MLII au niveau provincial, mais elles ne font pas partie d'une offre publique de test publique.

6 DIMENSION ÉCONOMIQUE

La dimension économique de cet avis a été traitée conjointement à celle de l'avis sur la pertinence d'ajouter deux variants génétiques de la maladie du spectre de Zellweger à l'offre de tests de porteur chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord. Le choix d'une analyse conjointe repose sur le fait que les données économiques fournies au moment de la réception de la requête intégraient les deux conditions et que le code au répertoire couvre toutes les maladies incluses dans l'offre de tests. Lorsque possible, de l'information spécifique à la MLII est abordée dans les sections qui suivent.

La revue de la littérature n'a pas permis de repérer d'étude qui aurait évalué les enjeux économiques ainsi que l'impact budgétaire de tests de porteur d'un variant génétique de la MLII et de deux variants génétiques de la MSZ. La recension de la littérature réalisée dans le cadre de l'état des connaissances produit par l'INESSS [INESSS, 2024b] avait permis de trouver deux études économiques[30]. Même si ces études ont été jugées non transférables au contexte d'évaluation, notamment parce qu'elles ne traitaient pas du test de porteur du variant génétique de la MLII ni de ceux de la maladie du spectre de Zellweger (MSZ), l'information qu'elles recèlent a alimenté la réflexion quant à l'analyse d'impact budgétaire associée à ce projet.

Une analyse d'impact budgétaire a été réalisée en prenant en considération les coûts associés à l'ajout du test de porteur d'un variant génétique de la MLII et de deux variants génétiques de la MSZ à l'offre de tests de porteur actuellement en place pour les individus originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord. Cette analyse évalue le différentiel de coûts entre trois scénarios, soit le scénario *statu quo* établi sur l'offre populationnelle actuelle de tests, et deux nouveaux scénarios selon lesquels, d'une part, le test de porteur d'un variant génétique de la MLII et des variants génétiques de la MSZ serait ajouté à l'offre actuelle (scénario avec ajout), et, d'autre part, seul le test de porteur d'un variant génétique de la MLII serait ajouté. L'analyse a été réalisée sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système de santé et de services sociaux québécois. Des analyses de sensibilité ont été menées afin de tenir compte de l'incertitude entourant les principaux paramètres et hypothèses de l'analyse.

[30] Une évaluation économique d'un programme populationnel de dépistage du statut de porteur pour quatre conditions génétiques (la fibrose kystique, le syndrome du X fragile, l'amyotrophie spinale, les hémoglobinopathies et les thalassémies) effectuée par le Health Technology Assessment en Ontario [Ontario Health, 2023] et une revue systématique d'évaluations économiques traitant du dépistage du statut de porteur en situation préconceptionnelle et prénatale [Wang *et al.*, 2022] ont été repérées et consultées.

L'analyse budgétaire s'arrime sur une recherche d'information économique basée sur le parcours clinique proposé (Figure 2) afin de repérer les ressources nécessaires (humaines, matérielles) à mobiliser pour produire, offrir et analyser les composantes du test actuel, et celles de l'offre proposée. La collecte d'information a été menée de manière judicieuse à partir de quatre sources :

i) les données fournies par les responsables de la plateforme – nombre de trousses d'autoprélèvement demandées et retournées, tableau 10;

ii) la base des données de production des laboratoires des établissements du réseau –volumes inscrits au répertoire de biologie médicale, tableau 10;

iii) l'annexe B du *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale,* 2023-2024 et 2024-2025 – valeurs pondérées des analyses de biologie médicale, tableau 10;

iv) la consultation de professionnels qui participent à la gestion de l'offre de tests, à l'analyse des résultats et à la réalisation du suivi administratif et clinique à donner aux porteurs identifiés.

Les données et les hypothèses qui ont servi à élaborer les deux scénarios de l'analyse sont détaillées ci-dessous.

6.1 Intrants

Volumes

Les volumes projetés concernant les trousses demandées et les analyses produites par les laboratoires québécois dans le scénario *statu quo* et le scénario avec ajout sont résumés au tableau 11.

Le volume des trousses demandées a été estimé, pour les trois années du scénario *statu quo*, à partir des données sur les trousses demandées compilées et fournies par les demandeurs. Un taux de variation annuelle de ~1,8 % a été considéré en se basant sur la légère diminution observée dans les données compilées de 2018 à 2023 (Tableau 10)[31]. Les volumes de tests analysés selon le répertoire de biologie médicale concernant l'offre actuelle de tests de porteur (Centralab, code 55311) ont été utilisés afin d'estimer le nombre d'analyses produites par les laboratoires des établissements du réseau durant les trois années projetées dans le scénario *statu quo*. Un taux de variation annuelle de 0,53 % a été estimé, sur la base de l'augmentation observée entre 2018 et 2023 (Tableau 10).

Selon les professionnels consultés, il est possible que des personnes qui ont déjà participé à l'offre populationnelle de test de porteur pour les quatre maladies et qui souhaitent avoir des enfants envisagent de passer un test de porteur pour les deux maladies supplémentaires : un variant génétique de la MLII et deux variants génétiques de la MSZ. Aussi, un certain intérêt doit être prévu advenant la diffusion de l'information

[31] L'année 2017-2018 étant celle du démarrage du programme, elle a été exclue des calculs.

indiquant l'ajout des nouveaux tests de porteur, notamment par l'entremise du site Web du CIUSSS, des conseillers en génétique, des cliniciens engagés dans la démarche et de la CORAMH. Il est ainsi anticipé que 85 % des demandeurs de trousses de 2023 feront une nouvelle demande au cours des deux premières années suivant l'ajout des tests de la MLII et de la MSZ à l'offre actuelle de tests de porteur (65 % l'an 1 et 20 % l'an 2). Par ailleurs, il est considéré que 85 % des analyses produites en 2023 feront l'objet d'une nouvelle demande d'analyse lors des deux premières années du scénario compte tenu de l'ajout de la nouvelle offre de tests. Le nombre total de trousses demandées et d'analyses produites, pour les trois années du scénario et avec l'ajout éventuel de la nouvelle offre de tests, a été ainsi calculé en additionnant les volumes engendrés par la participation de ces cas prévalents aux volumes de cas incidents estimés dans le scénario *statu quo*. Les volumes des scénarios du *statu quo* et celui du scénario avec l'ajout sont identiques durant la troisième année projetée, puisque, comme déjà mentionné, il est attendu que les demandes venant des personnes qui ont déjà été soumises aux tests en 2023 seront réparties au cours des deux premières années suivant l'ajout des deux nouveaux tests de porteur.

Tableau 11 Répartition du nombre de trousses demandées et d'analyses produites sur les trois années projetées de l'analyse d'impact budgétaire

	An 1	An 2	An 3	TOTAL
Scénario *statu quo*				
Nombre de trousses demandées	2 239	2 198	2 158	**6 594**
Nombre d'analyses produites	1 917	1 927	1 937	**5 782**
Scénario avec ajout				
Nombre de trousses demandées	3 721	2 654	2 158	**8 232**
Nombre d'analyses produites	3 157	2 309	1 937	**7 103**

6.2 Coûts

L'analyse d'impact budgétaire tient compte des coûts associés à la trousse d'autoprélèvement ainsi qu'à la production de l'analyse. Une trousse d'autoprélèvement se compose d'un carton explicatif, d'une enveloppe cartonnée, d'une enveloppe de retour et de deux bourdonnets, auxquels il faut ajouter les frais postaux. Selon les données obtenues pour ces différents composants, chaque trousse coûterait 8,10 $ (Tableau 12). Les coûts associés à la production des analyses par les laboratoires ont été estimés à partir de leur valeur pondérée, qui reflète les ressources (humaines, matérielles) nécessaires pour la réalisation de la procédure aux étapes préanalytique, analytique et postanalytique. Selon l'annexe B du *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*, la valeur pondérée associée à la production de l'analyse du panel de tests des 4 maladies récessives est de 38 [MSSS, 2024]. La valeur

pondérée soumise pour le nouveau panel de 6 maladies est de 49,19, soit une augmentation de 11,19 par rapport à l'offre de tests actuelle. Selon les responsables de la plateforme, le coût incrémental serait réparti uniformément sur les trois nouveaux variants génétiques analysés.

Toujours selon les responsables de la plateforme, le personnel et les équipements en place suffiraient à une augmentation graduelle des activités générées par l'ajout des tests pour la MLII et la MSZ. Ainsi, les coûts d'acquisition d'équipement supplémentaire et d'embauche de main-d'œuvre additionnelle n'ont pas été retenus.

Tableau 12 Coûts inclus dans l'analyse d'impact budgétaire

Composante	Année de référence	Coûts (% par rapport au coût total)
Trousse d'autoprélèvement		
Carton explicatif et enveloppe cartonnée	Mai 2023	2,25 $ (27,8 %)
Enveloppe de retour	Février 2024	0,29 $ (3,6 %)
Bourdonnets (2)	Mars 2024	3,62 $ (44,7 %)
Frais de poste	Septembre 2023	1,94 $ (23,9 %)
Coût total	-	8,10 $ (100 %)
Production de l'analyse		
Offre de tests actuelle (4 maladies récessives - code 55311)	Mars 2024	38 * (100 %)
Offre intégrant le test de porteur du variant génétique de la MLII et de ceux de la MSZ	2021	49,19 * (100 %)

Sigles : MLII : mucolipidose de type II; MSZ : maladie du spectre de Zellweger.
* Ces valeurs correspondent à des valeurs pondérées. Il s'agit d'une valeur relative qui reflète les ressources (humaines, matérielles) nécessaires pour la réalisation de la procédure aux étapes préanalytique, analytique et postanalytique.

6.3 Résultats

Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire sont rapportés au tableau 13. Les coûts projetés pour les trois prochaines années dans le scénario *statu quo* s'élèvent à 273 125 $, dont 219 711 $ (80 % des coûts) seraient attribuables à la production des analyses des tests de porteur, et 53 414 $ (20 %) aux coûts des trousses d'autoprélèvement demandées. En considérant les hypothèses précitées, les coûts pourraient augmenter à 433 256 $ sur trois ans advenant l'ajout à l'offre actuelle de tests de porteur du variant de la MLII et des variants de la MSZ à l'offre actuelle. De ces coûts, 364 144 $ (84 % des coûts) seraient engendrés par la production des analyses de tests de porteur, et 69 112 $ (16 %) par les trousses d'autoprélèvement demandées. L'impact budgétaire net sur trois ans est évalué à 160 131 $.

Tableau 13 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire de l'ajout à l'offre actuelle de test de porteur populationnelle du statut de porteur d'un variant de la MLII et de deux variants de la MSZ

	An 1	An 2	An 3	TOTAL
Scénario *statu quo*				
Coûts des trousses demandées	18 132 $	17 803 $	17 479 $	53 414 $
Coûts de production des analyses produites	72 850 $	73 236 $	73 624 $	219 711 $
TOTAL	**90 982 $**	**91 039 $**	**91 104 $**	**273 125 $**
Scénario avec ajout				
Coûts des trousses demandées	30 137 $	21 496 $	17 479 $	69 112 $
Coûts de production des analyses produites	155 276 $	113 563 $	95 305 $	364 144 $
TOTAL	**185 412 $**	**135 060 $**	**112 784 $**	**433 256 $**
IMPACT BUDGÉTAIRE NET	**94 430 $**	**44 021 $**	**21 680 $**	**160 131 $**

Sigles : MLII : mucolipidose de type II; MSZ : maladie du spectre de Zellweger.

Selon l'information partagée, la valeur pondérée incrémentale de l'analyse des trois variants (11,19) serait répartie uniformément par variant, soit une valeur pondérée par variant de 3,73. Cette valeur incrémentale ajoutée à la valeur pondérée du scénario *statu quo* permet d'estimer les coûts de production des analyses du variant ciblé de la MLII pour les 3 années projetées, respectivement à 131 727 $, 96 341 $ et 80 851 $.
En posant les hypothèses que les coûts des trousses demandées et le volume des analyses sont identiques à ceux du scénario de l'ajout des trois variants, l'impact budgétaire net de l'ajout du variant de la MLII sur trois ans serait estimé à 104 906 $.

Tableau 14 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire de l'ajout à l'offre actuelle de tests de porteur populationnelle du statut de porteur d'un variant de la MLII

	An 1	An 2	An 3	Total
Scénario *statu quo*				
TOTAL	**90 982 $**	**91 039 $**	**91 104 $**	**273 125 $**
Scénario avec l'ajout de 1 variant de la MLII				
Coûts des trousses demandées	30 137 $	21 496 $	17 479 $	69 112 $
Coûts de production des analyses produites	131 727 $	96 341 $	80 851 $	308 918 $
Total	161 864 $	117 837 $	98 330 $	378 031 $
IMPACT BUDGÉTAIRE NET	70 882 $	26 798 $	7 226 $	104 906 $

Sigle : MLII : mucolipidose de type II.

6.4 Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité ont été réalisées afin de tenir compte de l'incertitude concernant le nombre de trousses demandées ainsi que le volume d'analyses produites. En considérant des variations à la hausse et à la baisse de 10 % des volumes projetés dans l'analyse principale, l'impact budgétaire net sur trois ans varie entre 153 661 $ et 166 601 $.

Le taux de participation des personnes qui ont déjà répondu à l'offre populationnelle de test de porteur pour les quatre maladies et qui envisageront de passer un test de porteur pour les deux maladies supplémentaires est également empreint d'incertitude. Le tableau 15 présente l'impact budgétaire net sur trois ans, obtenu dans les analyses de scénario qui font varier ce paramètre. Selon les résultats, les coûts pourraient varier sur cet horizon temporel entre 98 381 $ et 570 145 $.

Tableau 15 Résultats des analyses de scénarios faisant varier le taux de participation des personnes qui ont répondu à l'offre actuelle de test de porteur

Scénario	IMPACT BUDGÉTAIRE NET SUR 3 ANS
30 % des personnes qui ont participé en 2023	98 381 $
50 % des personnes qui ont participé en 2023	120 836 $
85 % des personnes qui ont participé en 2023	160 131 $ (scénario de base)
30 % des personnes qui ont participé entre 2018 et 2023	243 092 $
50 % des personnes qui ont participé entre 2018 et 2023	362 020 $
85 % des personnes qui ont participé entre 2018 et 2023	570 145 $

6.5 Limites

L'analyse d'impact budgétaire réalisée comporte certaines limites. En effet, l'analyse ne tient pas compte de l'augmentation potentielle des volumes engendrée par l'accroissement probable du nombre de tests de porteur effectués auprès des partenaires des cas positifs identifiés, les données disponibles ne permettant pas de les quantifier. La valeur pondérée incrémentale de 11,19 associée à l'analyse des tests d'un variant génétique de la MLII et des deux variants génétiques de la MSZ n'a pas été mise à jour depuis 2021, alors que celle de l'offre populationnelle actuelle a été mise à jour par le MSSS en mars 2024. Cette dernière mise à jour a été touchée davantage par les coûts en ressources humaines que par les coûts matériels. Comme l'ajout des variants génétiques toucherait davantage les coûts matériels, il est probable que la valeur pondérée estimée en 2021 serait restée relativement stable avec les années.

Plusieurs coûts ont par ailleurs été exclus de l'analyse réalisée, notamment les coûts du suivi administratif des trousses ainsi que ceux du suivi clinique et administratif des cas porteurs, dispensés, entre autres, par les conseillers en génétique, les cliniciens spécialisés et le personnel administratif; les données disponibles ne permettent pas de les estimer. Il est probable qu'une augmentation de ces coûts sera observée advenant l'ajout de la nouvelle offre de tests de porteur, mais il n'est pas attendu qu'un grand nombre de couples porteurs supplémentaires s'ajoute annuellement. Considérant l'objectif de l'offre de tests de porteur, soit de promouvoir l'autonomie reproductive, et le fait que l'offre de tests ne comptabilise pas les décisions reproductives des couples, les coûts des différentes options reproductives des couples porteurs ainsi que les coûts de la prise en charge d'un nouveau-né atteint d'une des conditions testées n'ont pas été intégrés à l'analyse. *Selon la consultation avec des usagers réalisée dans le cadre de l'état des connaissances de l'INESSS sur les tests de porteur, l'inclusion de ces coûts pourrait engendrer de potentiels enjeux de stigmatisation et d'atteinte à la liberté de choix chez les personnes soumises au test [INESSS, 2024b].*

POINTS SAILLANTS

Il est estimé que le nombre de trousses demandées ainsi que le nombre de tests de porteur analysés par les laboratoires des établissements québécois devraient augmenter lors des deux premières années suivant l'ajout de l'offre de tests de porteur du statut de porteur du variant de la MLII et des deux variants de la MSZ.

L'impact budgétaire net sur trois ans de l'ajout d'un variant génétique responsable de la MLII à l'offre de test de porteur est estimé à 104 906 $, alors que celui des trois variants (2 MSZ, 1 MLII) est de 160 131 $.

Le taux de participation des personnes qui ont déjà répondu à l'offre populationnelle de tests de porteur pour les quatre maladies et qui envisageront de passer un test de porteur pour les deux variants supplémentaires influe sur les résultats de l'analyse d'impact budgétaire. L'impact net sur trois ans varie entre 98 381 $ et 570 145 $ dans les scénarios réalisés.

L'analyse d'impact budgétaire exclut certains coûts, notamment ceux liés au suivi administratif des trousses, au suivi clinique des cas de porteurs, aux différentes options reproductives des couples porteurs et à la prise en charge des nouveau-nés atteints.

CONSTATS FINAUX

L'intégration de l'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles permet de formuler les constats suivants.

La MLII est une maladie sévère et le pronostic des patients atteints est sombre

- La MLII est une maladie autosomique récessive de stockage lysosomal à progression lente qui touche sévèrement plusieurs systèmes du corps humain;
- Une majorité de personnes atteintes de la MLII présentent des symptômes dès la naissance;
- Le diagnostic est soupçonné rapidement et il est confirmé par des analyses moléculaires et le séquençage du gène *GNPTAB*;
- Aucun traitement curatif n'est actuellement disponible pour les personnes atteintes de la MLII;
- Les personnes atteintes de la MLII ont besoin d'un suivi médical régulier et sont souvent hospitalisées;
- L'espérance de vie des personnes atteintes de la MLII est d'environ cinq ans.

La MLII est une maladie rare, dont la prévalence est plus élevée dans les régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean et de Charlevoix en raison de la présence d'un effet fondateur

- La prévalence à la naissance de la MLII à l'échelle mondiale est estimée entre 1 / 123 000 et 1 / 2 000 000 comparativement à une prévalence de 1 / 6 184 au Saguenay–Lac-Saint-Jean;
- En plus de la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean, quelques cas de MLII ont été rapportés dans la région de Charlevoix;
- La fréquence du statut de porteur du variant c.3503_3504delTC du gène *GNPTAB* serait de 1 / 48 au Saguenay–Lac-Saint-Jean;
- Selon les quelques données disponibles, la fréquence du statut de porteur du variant c.3503_3504delTC du gène *GNPTAB* serait significativement plus faible dans la population québécoise non soumise à l'effet fondateur, et elle est estimée à 1 / 961.

La preuve scientifique est forte entre le variant du gène *GNPTAB* et la MLII

- L'association entre le gène *GNPTAB* et la MLII est définitive, et le variant génétique c.3503_3504delTC du gène *GNPTAB* est pathogène.

Il existe un test fiable et valide du statut de porteur du variant c.3503_3504delTC du gène *GNPTAB*

- Le test de porteur de la MLII par génotypage TaqMan sur autoprélèvement de cellules buccales montre une sensibilité et une spécificité très élevées;
- Un risque résiduel d'être porteur d'un autre variant pathogène dans le gène *GNPTAB* lié à la MLII existe malgré un résultat négatif au test;
- Un résultat positif à un test de porteur peut augmenter de manière temporaire l'anxiété des participants, notamment chez les personnes en situation prénatale;
- Peu de données sont disponibles concernant les choix reproductifs des couples de porteurs de la MLII.

L'offre de tests de porteur est bien connue et acceptée dans les régions ciblées

- L'offre de tests de porteur est bien connue et acceptée dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean, et l'ajout de nouvelles maladies est attendu par plusieurs groupes;
- L'offre de tests est moins connue des personnes admissibles hors des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord.

L'ajout du variant génétique de la MLII à l'offre de tests de porteur ne comporte pas d'enjeux organisationnels importants

- Le parcours clinique des participants à l'offre de tests de porteur est bien défini et il inclut un soutien en conseil génétique pour les couples de porteurs identifiés;
- L'ajout du test de porteur de la MLII à l'offre de tests aurait des impacts mineurs sur la plateforme de l'offre de tests de porteur et sur les besoins en conseil génétique;
- Les couples de porteurs de la MLII auraient accès aux ressources en santé dans des délais adéquats, et ce, quel que soit leur lieu de résidence au Québec;
- Les professionnels de la santé pourraient être davantage informés de l'offre de tests de manière à diriger leurs patients admissibles vers celle-ci et à les soutenir ensuite.

L'impact économique de l'ajout du variant génétique de la MLII à l'offre de tests de porteur est mineur

- L'impact budgétaire net sur trois ans de l'ajout du variant de la MLII à l'offre de tests de porteur est estimé à 104 906 $, alors que celui des 3 variants (2 pour maladie du spectre de Zellweger – MSZ, 1 MLII) est de 160 131 $;
- Une augmentation temporaire de la participation à l'offre de tests de porteur pourrait survenir aux cours des premières années suivant l'ajout du variant de la MLII;

- Certains coûts ont été exclus de l'analyse d'impact budgétaire, notamment les coûts liés aux différentes options reproductives des couples de porteurs et ceux de la prise en charge de nouveau-nés atteints de la MLII.

Des enjeux éthiques liés au test de porteur de la MLII sont observés

- Le test du statut de porteur basé sur l'histoire familiale comporte des limites importantes et il est de plus en plus difficile d'assigner une ethnicité ou une origine régionale à une personne;
- L'offre de tests à une population touchée par une forte prévalence de maladie génétique réduit les risques d'avoir un enfant atteint. La diminution de l'incidence d'une maladie peut augmenter la discrimination envers les personnes atteintes;
- L'ajout du variant c.3503_3504delTC au test du statut de porteur peut atténuer les iniquités entre les différents services génétiques publics et privés pour les personnes admissibles à l'offre de tests;
- Considérant la faible prévalence de la MLII dans les autres régions du Québec, l'ajout de la MLII à l'offre de tests de porteur (c.-à-d. uniquement pour les individus originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord) serait justifiable et acceptable;
- Certaines maladies héréditaires récessives auraient une fréquence de porteursimilaire à celle de la MLII au niveau provincial, mais elles ne font pas partie d'une offre publique de tests, ce qui soulève un enjeu d'équité provinciale d'accès à des tests de porteur.

PROCESSUS DÉLIBÉRATIF ET RECOMMANDATION

L'ensemble des constats mentionnés précédemment concernant la pertinence de l'ajout du variant génétique c.3503_3504delTC du gène *GNPTAB* responsable de la mucolipidose de type II à l'offre de tests de porteur pour quatre maladies héréditaires récessives chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord a fait l'objet d'échanges avec les membres du comité consultatif et du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage (CDP-ADD) (voir Constitution dans les pages liminaires).

Position du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage

Au terme des échanges et de l'examen des constats provenant des cinq dimensions analysées, les membres ont reconnu la pertinence de l'ajout du variant évalué pour la MLII à l'offre de tests de statut de porteur. Les membres du comité ont souligné la sévérité de la MLII, le décès en bas âge des patients atteints de cette maladie ainsi que la fréquence élevée du statut de porteur du variant c.3503_3504delTC du gène *GNPTAB* au sein de la population ciblée par l'offre de tests de porteur.

Les membres du CDP-ADD ont aussi exprimé des préoccupations par rapport à l'équité d'accès à des tests de porteurs, soulignant que d'autres populations sont aussi concernées par une prévalence élevée de certaines maladies héréditaires récessives et qu'elles pourraient bénéficier d'une offre de tests comparable à celle en place actuellement pour les régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord. La mobilité de la population québécoise serait également à considérer dans les décisions d'offrir certains tests de porteur à la population québécoise : les mouvements de population entre les régions pourraient éventuellement mener à une réduction de l'effet fondateur, et l'immigration peut contribuer à introduire de nouveaux variants génétiques à fréquence élevée de porteurs. Certains membres ont émis le souhait que cet enjeu d'équité puisse mener le Ministère à élargir l'accès à certains tests de porteur à l'échelle de la population québécoise, particulièrement dans un contexte où les tests génétiques sont de plus en plus disponibles et accessibles compte tenu des offres privées et lucratives.

Les membres du comité ont par ailleurs mentionné que l'ajout de nouvelles maladies à l'offre de tests de porteur pour quatre maladies héréditaires récessives chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord pourrait être une occasion de bonifier l'information donnée aux participants, notamment celle sur les limites et conséquences des tests de porteur pour la personne, le couple et la famille élargie. La création de capsules vidéo explicatives visant à améliorer la transmission et la compréhension de l'information dans le contexte du prétest a été suggérée.

Recommandation

À la lumière de l'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles colligées, des constats formulés et du processus de délibération :

> L'INESSS recommande l'ajout du variant génétique c.3503_3504delTC du gène GNPTAB de la mucolipidose de type II à l'offre de tests de porteur pour des maladies héréditaires récessives chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord.

Les considérations suivantes sont également formulées à l'issue des travaux :

- Une vigie des variants inclus à l'offre de tests de porteur pour des maladies héréditaires récessives chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord est essentielle afin de retirer, le cas échéant, les variants qui ne mèneraient pas à l'identification de couples de porteurs au sein de la population ciblée.
- La notion d'autonomie reproductive doit demeurer l'objectif principal de l'offre de tests de porteur. Les participants à l'offre et les porteurs identifiés doivent pouvoir recevoir l'information utile et au moment opportun pour prendre des décisions libres et éclairées sans pression externe.
- Dans un esprit plus global, des iniquités dans les offres de tests de porteur destinés à la population québécoise générale ont été identifiées et des actions pourraient être entreprises pour y remédier :
  - l'uniformisation de l'offre de services de génétique et de leurs procédures dans le contexte des tests de porteur est souhaitable dans les différentes régions au Québec;
  - la mise en place d'offres additionnelles de tests de porteur pour des sous-populations chez qui on observe des fréquences de porteurs élevées pour certains variants génétiques est à envisager;
  - une réflexion sur les tests de porteur pour des maladies qui ont des fréquences de porteurs élevées au sein de la population québécoise générale devrait être amorcée.
- Les professionnels de la santé devraient être mieux informés sur les différents tests de porteur disponibles afin de mieux approcher et diriger vers les offres de tests les personnes à risque en âge de procréer ou en début de grossesse. Cela est important dans un contexte où des personnes ne résidant pas dans les régions ciblées sont admissibles à des tests de porteur.

- L’information concernant les limites, les conséquences et les implications des tests de porteur pourrait être bonifiée dans le contexte de la mise à jour de la trousse envoyée aux participants.
- Comme les origines, l’ethnicité et l’histoire familiale des personnes sont de plus en plus difficiles à établir, l’évolution de la population québécoise doit être prise en considération dans l’adaptation des offres de tests de porteur.
- Il serait pertinent que des données québécoises sur la prévalence, le phénotype et le génotype des patients atteints de la mucolipidose de type II soient disponibles, tant en provenance de l’offre de tests de porteur pour des maladies héréditaires récessives chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord que pour le reste du Québec. Cela permettrait de confirmer la prévalence de la maladie et la fréquence des variants génétiques responsables de la mucolipidose de type II et serait en phase avec le plan d’action ministériel[32] sur les maladies rares dans lequel la constitution d’un registre est suggérée.

[32] Plan d’action sur les maladies rares consultable à : https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-003573/?&date=DESC

RÉFÉRENCES

Alegra T, Sperb-Ludwig F, Guarany NR, Ribeiro EM, Lourenco CM, Kim CA, et al. Clinical Characterization of Mucolipidoses II and III: A Multicenter Study. J Pediatr Genet 2019;8(4):198-204.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Committee Opinion No. 690: Carrier Screening in the Age of Genomic Medicine. Obstet Gynecol 2017;129(3):e35-e40.

Ammer LS, Muschol NM, Santer R, Lang A, Breyer SR, Sasu PB, et al. Anaesthesia-Relevant Disease Manifestations and Perianaesthetic Complications in Patients with Mucolipidosis-A Retrospective Analysis of 44 Anaesthetic Cases in 12 Patients. J 2022;11(13):24.

Ammer LS, Pohl S, Breyer SR, Aries C, Denecke J, Perez A, et al. Is hematopoietic stem cell transplantation a therapeutic option for mucolipidosis type II? Mol Genet Metab Rep 2021;26:100704.

Ammer LS, Tauber K, Perez A, Dohrmann T, Denecke J, Santer R, et al. CNS Manifestations in Mucolipidosis Type II-A Retrospective Analysis of Longitudinal Data on Neurocognitive Development and Neuroimaging in Eleven Patients. J 2023;12(12):18.

Archibald AD, Smith MJ, Burgess T, Scarff KL, Elliott J, Hunt CE, et al. Reproductive genetic carrier screening for cystic fibrosis, fragile X syndrome, and spinal muscular atrophy in Australia: outcomes of 12,000 tests. Genet Med 2018;20(5):513-23.

Blackburn ME, Perron M, Veillette S. L'acceptabilité des technologies génétiques : que pense la population du Saguenay–Lac-Saint-Jean? . Saguenay 73 :e congrès de l'ACFAS : Innovations durables 2005.

Blackburn ME, Veillette S, Brooks S, Arbour N, Auclair J, Perron M. Que pensent et que savent les 18-44 ans du Saguenay–Lac-Saint-Jean au sujet de la génétique et des maladies héréditaires? Jonquière, Qc 2014 :. Disponible à : https://ecobes.cegepjonquiere.ca/media/tinymce/Publication-Sante/4MH_QueSaventLes18-44AnsDuSLSJ.pdf_.pdf.

CIUSSS Saguenay-Lac-Saint-Jean. Rapport de validation : dépistage de la mucolipidose de type II par génotypage taqman. Chicoutimi, Qc 2020 :.

Comité d'éthique de santé publique (CESP). Avis sur l'offre de tests de porteur de quatre maladies héréditaires récessives chez les personnes originaires du Saguenay-Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord. Québec, Qc : Comité d'éthique de santé publique, Institut national de santé publique du Québec; 2016. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/publications/2152.

De Braekeleer M. Hereditary disorders in Saguenay-Lac-St-Jean (Quebec, Canada). Hum Hered 1991;41(3):141-6.

De Saedeleer S, Auclair J, Blackburn ME. Évaluation du programme d'information génétique de CORAMH en milieu scolaire. Jonquière : Groupe ÉCOBES, Cégep de Jonquière; 2003.

Dive L et Newson AJ. Ethics of Reproductive Genetic Carrier Screening: From the Clinic to the Population. Public Health Ethics 2021;14(2):202-17.

Dogterom EJ, Wagenmakers M, Wilke M, Demirdas S, Muschol NM, Pohl S, et al. Mucolipidosis type II and type III: a systematic review of 843 published cases. Genet Med 2021;23(11):2047-56.

Ellsworth KA, Pollard LM, Cathey S, Wood T. Quantification of urine keratan sulfate levels in mucolipidosis ii and III patients by UPLC-MS/MS. Molecular Genetics and Metabolism 2014;111(3):229.

Frigon MP, Lavoie M, Emond MJ, Bouchard L, Poitras ME, Tremblay K. Family planning decisional needs assessment for recessive hereditary disorders: Insights from carrier couples and professionals. Patient Education and Counseling 2022;105(7):2537-45.

Gregg AR, Aarabi M, Klugman S, Leach NT, Bashford MT, Goldwaser T, et al. Screening for autosomal recessive and X-linked conditions during pregnancy and preconception: a practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med 2021;23(10):1793-806.

Guo MH et Gregg AR. Estimating yields of prenatal carrier screening and implications for design of expanded carrier screening panels. Genet Med 2019;21(9):1940-7.

He SJ, Li DJ, Lv WQ, Tang WH, Sun SW, Zhu YP, et al. Outcomes after HSCT for mucolipidosis II (I-cell disease) caused by novel compound heterozygous GNPTAB mutations. Front 2023;11:1199489.

Hult M, Darin N, Von Dobeln U, Mansson JE. Epidemiology of lysosomal storage diseases in Sweden. Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics 2014;103(12):1258-63.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Détection de la mutation responsable de la mucolipidose de type II au Saguenay-Lac-Saint-Jean GNPTAB : 3503_3504delTC (L1168fsX5). Québec, Qc 2019 :. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Septembre_2019/INESSS_Mucolipidose.pdf.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Énoncé de principes et fondements éthiques. Québec, Qc 2021 :. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuAdmin/INESSS-Enonce-de-principes-2021_VF.pdf.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Glossaire en ETS [site Web]. Québec, Qc : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux; 2024a. Disponible à : https://htaglossary.net/Accueil (consulté le 14 février 2024).

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Tests de porteur : choix des maladies, considérations et enjeux éthiques, psychosociaux, socioculturels, organisationnels et économiques. Québec, Qc : 2024b: Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_Statut_porteur_EC.pdf.

Janssens S, Chokoshvili D, Vears D, De Paepe A, Borry P. Attitudes of European Geneticists Regarding Expanded Carrier Screening. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2017;46(1):63-71.

Kazemi N, Estiar MA, Fazilaty H, Sakhinia E. Variants in GNPTAB, GNPTG and NAGPA genes are associated with stutterers. Gene 2018;647:93-100.

Kirk EP, Ong R, Boggs K, Hardy T, Righetti S, Kamien B, et al. Gene selection for the Australian Reproductive Genetic Carrier Screening Project ("Mackenzie's Mission"). Eur J Hum Genet 2021;29(1):79-87.

Leroy JG, Cathey SS, Friez MJ. GNPTAB-Related Disorders. Dans : Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., réd. GeneReviews(®). Seattle (WA) : University of Washington, Seattle, Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.

McElligott F, Beatty E, O'Sullivan S, Hughes J, Lambert D, Cooper A, Crushell E. Incidence of I-cell disease (mucolipidosis type II) in the irish population. J Inherit Metab Dis 2011;3):S206.

Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. Jama 1999;281(3):249-54.

Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Offre de tests de porteur pour quatre maladies héréditaires récessives chez les personnes originaires des régions du Saguenay–Lac-Saint-Jean, de Charlevoix et de la Haute-Côte-Nord [site Web]. Québec, Qc : Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS); 2023. Disponible à : https://www.quebec.ca/sante/conseils-et-prevention/depistage-et-offre-de-tests-de-porteur/tests-de-porteur-maladies-hereditaires-recessive/resultats-possibles-et-implications (consulté le 20 novembre 2023).

Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Circulaire 2024-006, Les valeurs unitaires 2024-2025 [site Web]. 2024. Disponible à : https://g26.pub.msss.rtss.qc.ca/Formulaires/Circulaire/ConsCirculaire.aspx?enc=HQS5U20walQ= (consulté le 2 mai 2024).

Okada S, Owada M, Sakiyama T, Yutaka T, Ogawa M. I-cell disease: clinical studies of 21 Japanese cases. Clin Genet 1985;28(3):207-15.

Ontario Health. Carrier screening programs for cystic fibrosis, fragile x syndrome, hemoglobinopathies and thalassemia, and spinal muscular atrophy: a health technology assessment. Toronto (ON), Canada : Ontario Health; 2023. Disponible à : https://www.hqontario.ca/evidence-to-improve-care/health-technology-assessment/reviewsand-recommendations/carrier-screening-programs-for-cystic-

fibrosis-fragile-x-syndromehemoglobinopathies-and-thalassemia-and-spinal-muscular-atrophy.

Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. Eur J Hum Genet 2004;12(2):87-92.

Plante M, Claveau S, Lepage P, Lavoie EM, Brunet S, Roquis D, et al. Mucolipidosis II: a single causal mutation in the N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase gene (GNPTAB) in a French Canadian founder population. Clin Genet 2008;73(3):236-44.

Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. Hum Genet 1999;105(1-2):151-6.

Pouliot S, Gagnon R, Levesque P. Rapport d'évaluation du Projet-pilote d'offre de tests de porteur pour quatre maladies héréditaires récessives au Saguenay–Lac-Saint-Jean. Institut national de santé publique du Québec; 2014. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/1764_maladies_hereditaires_saguenay.pdf.

Poupetova H, Ledvinova J, Berna L, Dvorakova L, Kozich V, Elleder M. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. J Inherit Metab Dis 2010;33(4):387-96.

Raza MH, Domingues CE, Webster R, Sainz E, Paris E, Rahn R, et al. Mucolipidosis types II and III and non-syndromic stuttering are associated with different variants in the same genes. Eur J Hum Genet 2016;24(4):529-34.

Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med 2015;17(5):405-24.

Tardif J, Pratte A, Laberge AM. Experience of carrier couples identified through a population-based carrier screening pilot program for four founder autosomal recessive diseases in Saguenay-Lac-Saint-Jean. Prenat Diagn 2018;38(1):67-74.

Velho RV, Harms FL, Danyukova T, Ludwig NF, Friez MJ, Cathey SS, et al. The lysosomal storage disorders mucolipidosis type II, type III alpha/beta, and type III gamma: Update on GNPTAB and GNPTG mutations. Hum Mutat 2019;40(7):842-64.

Wang T, Bahrampour M, Byrnes J, Scuffham P, Kirk E, Downes M. Economic evaluation of reproductive carrier screening for recessive genetic conditions: a systematic review. Expert rev 2022;22(2):197-206.

Wilson RD, De Bie I, Armour CM, Brown RN, Campagnolo C, Carroll JC, et al. Opinion commune de la SOGC et du CCGM sur le depistage genetique en contexte de procreation : Mise a jour a l'intention de l'ensemble des prestataires canadiens de soins de sante maternelle et de services en procreation, a l'ere des tests offerts directement aux consommateurs. J Obstet Gynaecol Can 2016;38(8):763-87.e4.

ANNEXE A

Stratégie de repérage de l'information scientifique

Stratégies de recherche de la littérature

Littérature scientifique

Le repérage de la littérature a été mené par une conseillère en information scientifique (bibliothécaire) en collaboration avec l'équipe projet.

Les bases de données bibliographiques MEDLINE, Embase, EBM Reviews (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database), PsycInfo et CINAHL Complete ont été interrogées en novembre 2023 en tenant compte du concept suivant : mucolipidose de type 2. Les résultats ont été limités aux documents publiés en anglais ou en français de 2010 à 2023. Les mots clés employés et la stratégie de recherche sont présentés à l'annexe B.

La liste des références des publications retenues et celle des revues narratives pertinentes ont aussi été consultées pour repérer des études que la stratégie de recherche de la littérature aurait pu omettre.

Littérature grise

Une recherche complémentaire a été effectuée au moyen du moteur de recherche Google afin de répertorier les documents non publiés. Les sites Web des sociétés savantes, des agences d'évaluation des technologies de la santé, des organismes gouvernementaux et des associations professionnelles de pays dont le réseau de la santé et les pratiques cliniques ont des similitudes avec ceux du Québec (p. ex. États-Unis, Australie, Nouvelle-Zélande, France, Angleterre, Écosse) ont été consultés et sont présentés à l'annexe B.

Critères et processus de sélection de la littérature

Dimension populationnelle - problématique de santé (question 1)

Pour décrire la problématique de santé, les aspects suivants ont été abordés : l'étiologie, l'épidémiologie, la force de l'évidence entre le gène, les variants génétiques et la maladie, ainsi que les caractéristiques cliniques de la MLII (présentation clinique, âge d'apparition des symptômes et espérance de vie). Les publications priorisées étaient les revues systématiques, les rapports ETMIS et les données publiées propres au Québec.

Dimension clinique – Modalités diagnostiques et thérapeutiques, performance, efficacité et innocuité (question 3 à 6)

La sélection des études relatives aux questions d'évaluation 4 à 6 a été effectuée par un professionnel scientifique et validé par un deuxième professionnel. Les raisons de l'inclusion ou de l'exclusion ont été inscrites dans un fichier et elles sont présentées à

l'annexe C. Un diagramme de flux selon le modèle de PRISMA [Moher et al., 2009] est présenté à l'annexe C pour illustrer le processus de sélection des études. Les critères de sélection des études sont présentés au tableau A-1.

Tableau A-1 Critères de sélection des études pour les questions 4 à 6

Critères d'inclusion — Études scientifiques	
POPULATION	▪ Toutes personnes en âge de procréer
INTERVENTION	▪ Test de porteur non invasif pour des variants génétiques de la MLII
COMPARATEUR	▪ Absence de test de porteur ou sans comparateur
RÉSULTATS	Selon la littérature disponible : ▪ **Performance du test** : validité (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative), taux de référence, taux de détection. ▪ **Efficacité du test** : nombre de personnes porteuses détectées, nombre de naissances de bébés atteints ▪ **Effets indésirables** : santé psychologique et physique, identification de maladies non ciblées par le dépistage de statut de porteur
CONTEXTE D'INTERVENTION	▪ Contexte de planification familiale (préconceptionnel ou prénatal)
TYPES DE PUBLICATION	▪ Tous
QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE	▪ Tous*
PÉRIODE DE RECHERCHE	▪ De 2010 à 2023
LANGUE	▪ Français ou anglais

* Les limites méthodologiques et les biais identifiés seront discutés, mais ne mèneront pas à l'exclusion des études en raison de la paucité des données.

Extraction des données issues de la littérature

L'extraction des données a été effectuée par un professionnel scientifique. La validation des données extraites a été faite par une deuxième professionnelle scientifique. Les désaccords ont été réglés par consensus avec les coordonnateurs scientifiques.

Évaluation de la qualité de l'information issue de la littérature

L'évaluation de la qualité des revues, des études et des rapports a été réalisée par un professionnel scientifique après examen des grilles d'évaluation et l'interprétation de leurs critères par le groupe de travail pour assurer une évaluation cohérente. Dans le cas des revues systématiques et des méta-analyses, l'évaluation de la qualité de chacune des études incluses dans l'analyse n'a pas été pas reprise, mais elle a été commentée au besoin.

Tableau A-2 Description des grilles pour l'évaluation de la qualité des publications

Type d'étude	Grille d'évaluation	Description de l'échelle
Revues et méta-analyses	AMSTAR-2[33]	Comporte 16 questions; chaque question comporte un ou plusieurs critères et on y répond par oui, oui partiel ou non.

Analyse et synthèse des données issues de la littérature

La preuve scientifique extraite des études sélectionnées a été résumée sous la forme d'une synthèse narrative analytique. Les lignes directrices et les principales données scientifiques sont présentées sous la forme de tableaux.

Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs

La prévention, la déclaration et la gestion des conflits d'intérêts et de rôles dans le présent dossier font appel à différentes modalités, en accord avec les codes d'éthique applicables, pour assurer l'intégrité des travaux d'évaluation menés et des recommandations formulées, et ainsi préserver la confiance du public envers l'INESSS, ses membres et ses collaborateurs.

Les collaborateurs qui ont participé aux travaux relatifs à cet avis ont déclaré les intérêts personnels qui pouvaient les placer dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts, qu'ils soient commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres. Les formulaires de déclaration remplis par les collaborateurs au dossier ont fait l'objet d'une évaluation par le Bureau – méthodologie et éthique de l'INESSS. Les critères pris en considération sont notamment la nature du conflit, la personne concernée par le conflit, le statut temporel, les conséquences potentielles et la perception de l'évaluateur externe.

Gestion des conflits d'intérêts

Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les collaborateurs ont déclaré leurs conflits d'intérêts ou de rôles; ceux-ci sont précisés dans les pages liminaires du présent avis.

[33] Shea *et al.*, 2017.

ANNEXE B

Stratégie de repérage d'information scientifique et liste des autres sources consultées

Bases de données bibliographiques

MEDLINE (Ovid) Segment : ALL 1946 to November 10, 2023 Date de la recherche : 13 novembre 2023 Limites : anglais, français ; 2010-2023	
#	Requêtes
	((mucolipidos* ADJ4 ("2" OR ii)) OR i cell disease* OR inclusion cell disease* OR pacman dysplasia*).ti,bt,ab,kf
	1 NOT (exp Animals/ NOT Humans/)

Embase (Ovid) Segment : 1974 to 2023 November 10 Date de la recherche : 13 novembre 2023 Limites : anglais, français ; 2010-2023	
#	Requêtes
	Mucolipidosis Type 2/
	((mucolipidos* ADJ4 ("2" OR ii)) OR i cell disease* OR inclusion cell disease* OR pacman dysplasia*).ti,bt,ab,kf
	1 OR 2
	3 NOT ((exp Animal/ OR Nonhuman/) NOT exp Human/)

PsycInfo (Ovid) Segment : 1806 to October Week 5 2023 Date de la recherche : 13 novembre 2023 Limites : anglais, français ; 2010-2023	
#	Requêtes
	((mucolipidos* ADJ4 ("2" OR ii)) OR i cell disease* OR inclusion cell disease* OR pacman dysplasia*).ti,ab,id
	1 NOT (exp Animals/ NOT Humans/)

EBM Reviews – Cochrane Database of Systematic Reviews (Ovid) Segment : 2005 to Novembre 8 2023 Date de la recherche : 13 novembre 2023 Limites : anglais, français ; 2010-2023	
#	Requêtes
	((mucolipidos* ADJ4 ("2" OR ii)) OR i cell disease* OR inclusion cell disease* OR pacman dysplasia*).ti,ab,kw

EBM Reviews – Health Technology Assessment (Ovid) Segment : 4th Quarter 2016 Date de la recherche : 13 novembre 2023 Limites : anglais, français ; 2010-2023	
#	Requêtes
	((mucolipidos* ADJ4 ("2" OR ii)) OR i cell disease* OR inclusion cell disease* OR pacman dysplasia*).tw

EBM Reviews – NHS Economic Evaluation Database (Ovid) Segment : 1st Quarter 2016 Date de la recherche : 13 novembre 2023 Limites : anglais, français ; 2010-2023	
#	Requêtes
	((mucolipidos* ADJ4 ("2" OR ii)) OR i cell disease* OR inclusion cell disease* OR pacman dysplasia*).tw

EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials (Ovid) Segment : October 2023 Date de la recherche : 13 novembre 2023 Limites : anglais, français ; 2010-2023	
#	Requêtes
	((mucolipidos* ADJ4 ("2" OR ii)) OR i cell disease* OR inclusion cell disease* OR pacman dysplasia*).ti,ab,kw

CINAHL Complete (EBSCO) Date de la recherche : 13 novembre 2023 Limites : anglais, français ; 2010-2023	
#	Requêtes
	TI ((mucolipidos* N4 ("2" OR "ii")) OR "i cell disease*" OR "inclusion cell disease*" OR "pacman dysplasia*") OR AB ((mucolipidos* N4 ("2" OR "ii")) OR "i cell disease*" OR "inclusion cell disease*" OR "pacman dysplasia*") OR SU ((mucolipidos* N4 ("2" OR "ii")) OR "i cell disease*" OR "inclusion cell disease*" OR "pacman dysplasia*")
	S1 NOT (TX ((animal* OR rat OR rats OR mouse OR mice OR rodent* OR murine* OR hamster* OR cat OR cats OR feline* OR dog OR dogs OR canine* OR rabbit* OR pig OR pigs OR piglet* OR boar* OR porcin* OR swine* OR sheep* OR lamb OR lambs OR goat* OR monkey* OR cow OR cows OR calf OR calves OR cattle OR veterinar*) NOT (human* OR patient*)))

Autres sources consultées

Date de consultation : 8 décembre 2023

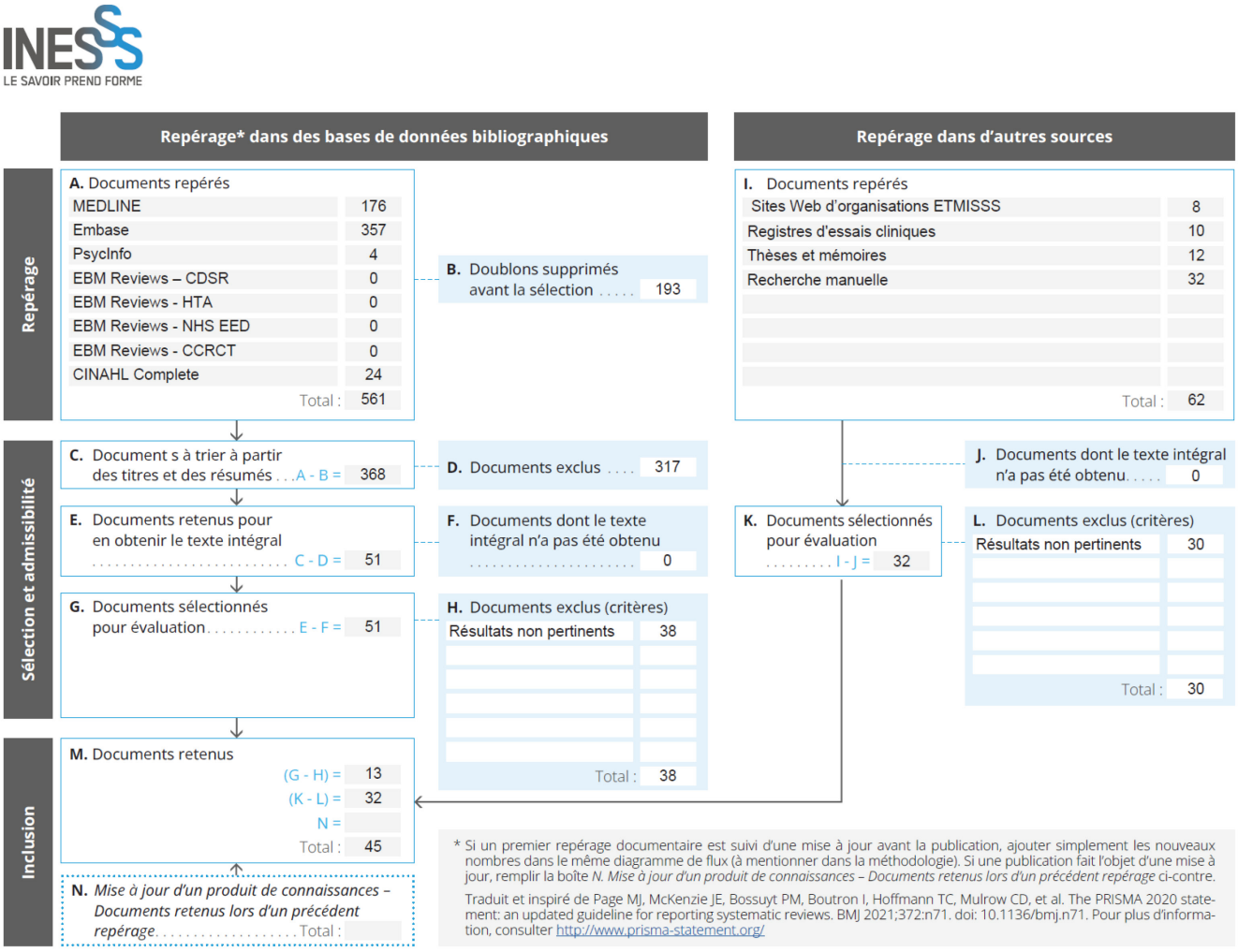
Sites Web d'organisations ETMISSS
Accelerating Change Transformation Team (ACTT, Alberta)
Agence des médicaments et des technologies de la santé au Canada (ACMTS/CADTH)
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, États-Unis)
BCGuidelines.ca (Colombie-Britannique)
Bibliothèque Zotéro des rapports d'ETMISSS publiés au Québec
bpac^{nz} Guidelines (Nouvelle-Zélande)
Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE, Belgique)
Guidelines International Network (GIN)
Haute Autorité de Santé (HAS, France)
Health Quality Ontario (HQO)
Infobanque des GPC : Guides de pratique clinique (Canada) *Fin en décembre 2023*
Institute of Health Economics (IHE, Alberta)
International Network for Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)
Organisation mondiale de la santé (OMS/WHO)
National Institute for Health and Care Excellence (NICE, Royaume-Uni)

Santécom (bibliothèque virtuelle)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, Écosse)
Registres d'essais cliniques
ClinicalTrials.gov
International Clinical Trials Registry Platform (WHO)
Thèses et mémoires
Thèses et mémoires d'universités québécoises/canadiennes (Érudit)
Thèses Canada
DART-Europe E-theses Portal
Open Access Theses and Dissertations
Thèses et mémoires de l'Université Laval
Thèses et mémoires de l'Université McGill
Papyrus
Savoir UdeS

ANNEXE C

Sélection des études

Figure C-1 Diagramme de flux

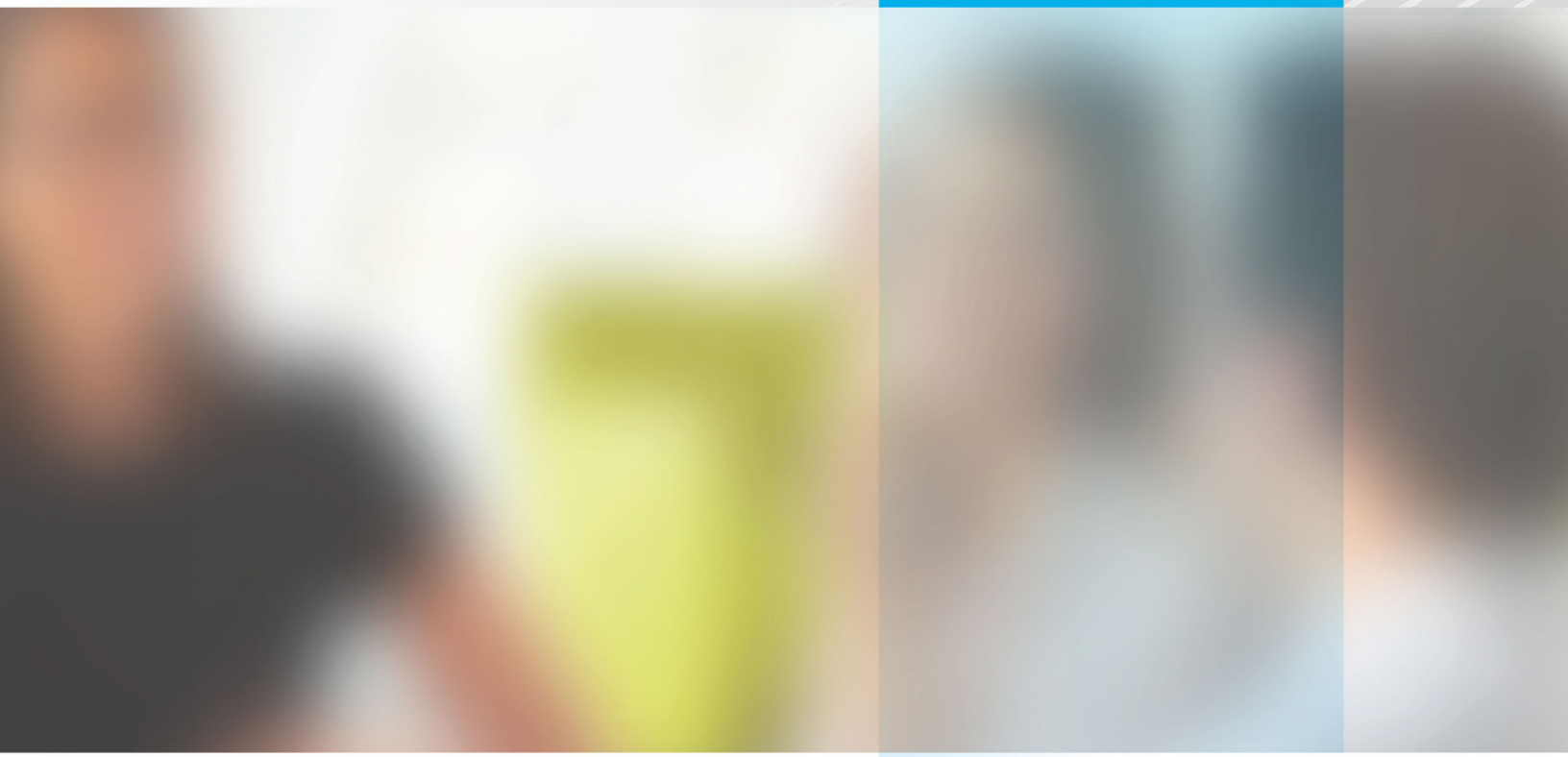


ANNEXE D

Appréciation de la qualité méthodologique des études retenues

Tableau D-1 Appréciation de la qualité méthodologique des revues systématiques retenues (outil AMSTAR 2)

Questions	Dogterom 2021
1. Est-ce que les questions de recherche et les critères d'inclusion de la revue systématique comprenaient les composantes PICO ?	Oui
2. Est-ce que le compte rendu de la revue systématique contenait un énoncé explicite indiquant que les méthodes de cette revue ont été établies avant de la réaliser, et est-ce qu'il y avait une justification de toute déviation significative du protocole?	Oui partiel
3. Est-ce que les auteurs ont expliqué leurs méthodes de sélection des devis d'études inclus dans la revue systématique?	Oui
4. Est-ce que les auteurs de la revue systématique ont utilisé une stratégie de recherche exhaustive des écrits?	Oui
5. Est-ce que la sélection des études de la revue systématique a été effectuée par au moins deux évaluateurs ?	Oui
6. Est-ce que l'extraction des données a été effectuée par au moins deux évaluateurs?	Non
7. Est-ce que les auteurs de la revue systématique ont fourni une liste des études exclues et ont justifié leurs exclusions?	Non
8. Est-ce que les auteurs de la revue systématique ont décrit les études incluses avec suffisamment de détails?	Oui
9. Est-ce que les auteurs ont utilisé une technique satisfaisante pour évaluer le risque de biais pour chacune des études incluses dans la revue systématique?	Oui
10. Est-ce que les auteurs ont déclaré les sources de financement des études incluses dans la revue systématique?	Non
11. Si une méta-analyse a été effectuée, est-ce que les auteurs ont utilisé des méthodes appropriées pour la combinaison statistique des résultats?	Aucune méta-analyse effectuée
12. Si une méta-analyse a été effectuée, est-ce que les auteurs ont évalué l'impact potentiel des risques de biais de chacune des études sur les résultats de la méta-analyse ou d'un autre type de synthèse de données probantes?	Aucune méta-analyse effectuée
13. Est-ce que les auteurs ont pris en compte le risque de biais de chacune des études lors de l'interprétation et de la discussion des résultats de la revue systématique?	Non
14. Est-ce que les auteurs ont fourni une explication satisfaisante ainsi qu'une discussion de toute hétérogénéité observée dans les résultats de la revue systématique?	Oui
15. S'ils ont réalisé une synthèse quantitative, est-ce que les auteurs ont effectué un examen adéquat des biais de publication (biais résultant de petites études) et discuté des effets probables sur les résultats de la revue systématique?	Aucune méta-analyse effectuée
16. Est-ce que les auteurs ont rapporté toutes les sources potentielles de conflit d'intérêts, incluant le financement reçu pour effectuer cette revue systématique?	Oui
Confiance globale dans les résultats de la revue systématique	4 « Non »



Siège social

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

Bureau de Montréal

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

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