

Université de Montréal

Utilisation des tests génétiques en neuro-développement : Perspectives médicales et parentales

Par

Isabelle Tremblay

Département de sciences biomédicales

Faculté de médecine

Thèse présentée à la Faculté des Études Supérieures et Postdoctorales en vue de l'obtention du
grade de Philosophiae Doctor (Ph. D.) en sciences biomédicales

Option générale

Décembre 2018

© Isabelle Tremblay, 2018

RÉSUMÉ

INTRODUCTION : Chez les enfants présentant un retard global de développement (RGD) ou un trouble dans le spectre de l'autisme (TSA), des tests génétiques tels que l'hybridation génomique comparée (CGH) sont fréquemment prescrits afin d'explorer les causes sous-jacentes. Bien que ces tests soient devenus des standards de pratique, aucune étude n'a examiné leur utilisation par les médecins québécois œuvrant auprès de ces enfants. De plus, les perspectives des parents et des pédiatres concernant les impacts potentiels de ces tests ont été rarement abordés. De manière à pouvoir accompagner adéquatement les familles dans leur décision de procéder ou non à des tests génétiques chez l'enfant, l'exploration de leurs perceptions respectives est essentielle.

OBJECTIFS: Les études présentées dans cette thèse visent à (1) étudier l'utilisation et les connaissances des tests génétiques par les pédiatres chez les enfants avec un RGD ou un TSA, (2) explorer les attentes des pédiatres concernant les impacts potentiels des tests génétiques chez ces patients et (3) examiner les perspectives des parents concernant les impacts attendus et réels de ces tests génétiques.

MÉTHODOLOGIE: Dans le cadre de cette thèse, quatre articles ont été rédigés. Dans la première étude, un questionnaire a été effectué afin de décrire l'utilisation des tests génétiques par les pédiatres québécois. Dans les trois autres études, une méthode de recherche mixte a été utilisée afin d'explorer les perceptions des médecins et des parents concernant les impacts potentiels des tests génétiques effectués chez ces enfants.

RÉSULTATS: La plupart des pédiatres participants (94%) ont déjà prescrit des tests génétiques à des enfants présentant un RGD ou un TSA. Cependant, leurs connaissances sur les tests génétiques et sur les lignes directrices sont limitées. Lorsque des tests génétiques sont prescrits,

différents bénéfiques sont attendus par les pédiatres tels que (1) préciser le diagnostic, (2) identifier la cause, (3) accéder à des services de conseil génétique et améliorer le suivi médical. Des attentes semblables sont rapportées par les parents. Toutefois, plusieurs parents croient que le résultat du test indiquera le pronostic de l'enfant ou encore le traitement à mettre en place pour guérir l'enfant. Un an plus tard, les parents rapportent des impacts variables selon le résultat obtenu aux tests génétiques et la signification attribuée aux résultats du test. Enfin, plusieurs d'entre eux perçoivent le résultat de leur enfant d'une manière déterministe, c'est-à-dire en lui attribuant la capacité de déterminer le devenir de leur enfant.

CONCLUSION : Bien que la plupart des pédiatres aient déjà prescrit des tests génétiques à des enfants présentant un RGD ou un TSA, les connaissances sur ces tests sont limitées. De plus, les médecins et les parents sont généralement optimistes quant aux impacts potentiels des tests génétiques. Cela dit, une attention particulière doit être portée sur les attentes et perceptions des parents. En effet, les perceptions erronées qu'ont les parents au sujet de la signification des résultats des tests génétiques et des impacts potentiels pourraient compromettre leur processus d'acceptation des difficultés développementales de leur enfant.

Mots-clés : autisme, retard de développement, neuro-développement, tests génétiques, CGH, perspectives parentales, pédiatres, hybridation génomique comparée, éthique clinique

ABSTRACT

INTRODUCTION: In children with global developmental delay (GDD) or autism spectrum disorder (ASD), genetic testing such as comparative genomic hybridization (CGH) are frequently ordered to explore the underlying etiology. Although genetic testing has quickly become a standard of care, no study has been published on their utilization by paediatricians of Quebec working with these children. Furthermore, pediatricians' and parents' perceptions regarding the potential impacts of genetic testing have rarely been explored. To support parents in their decision to perform or not genetic testing to a child, exploration of their perceptions is essential.

OBJECTIVES: The studies presented in this thesis aim to 1) study the utilization and knowledge of paediatricians about genetic testing in children with GDD or ASD, 2) explore pediatricians' perceptions regarding the potential impacts of genetic testing for these children, and 3) examine parents' perspectives regarding the expected and real impacts of genetic testing.

METHODS: For this thesis, four studies have been conducted. In the first study, a survey was performed to describe the utilization of genetic testing by paediatricians of Quebec. In the three other studies, mixed methods were used to explore physicians' and parents' perceptions regarding genetic testing performed in children with developmental disorders.

RESULTS: Most participating pediatricians (94%) have already prescribed genetic testing for children with GDD or ASD. However, their knowledge about genetic tests and guidelines are limited. When prescribing genetic tests, pediatricians expect different benefits, including 1) clarifying the diagnosis, 2) identifying the etiology, 3) allowing access to genetic counseling and improved medical care. Similar expectations are reported by parents. Nonetheless, many parents expected that the results of the test would indicate their child's prognosis or the treatment

needed to cure the child of the developmental disorder. One year later, parents report variable impacts depending on the results of the genetic testing and on the meaning attributed to the results of the test. Finally, many parents interpreted their child's result in a deterministic manner, attributing to the test result the ability to determine their child's outcome.

CONCLUSION: Although most paediatricians have already prescribed genetic testing for a child with GDD or ASD, their knowledge on these tests is limited. Pediatricians and parents are generally optimistic regarding the potential impacts of genetic testing. Still, more attention should be paid to parent's perceptions and expectations. Indeed, erroneous interpretations of the results and of their potential implications could compromise parental acceptance of their child's developmental difficulties.

Keywords: autism, developmental delay, neurodevelopment, genetic testing, CGH, parental perspectives, pediatricians, paediatricians, comparative genomic hybridization, clinical ethics

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	II
ABSTRACT	IV
TABLE DES MATIÈRES	VI
LISTE DES TABLEAUX	X
LISTE DES FIGURES	XII
LISTE D'ANNEXES	XIII
LISTE DES SIGLES	XIV
LISTE DES ABBRÉVIATIONS	XV
REMERCIEMENTS	XVII
AVANT-PROPOS	XX
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
LE RETARD GLOBAL DE DÉVELOPPEMENT : CARACTÉRISTIQUES ET FACTEURS DE RISQUE.....	3
LE TROUBLE DANS LE SPECTRE DE L'AUTISME : CARACTÉRISTIQUES ET FACTEURS DE RISQUE	16
DÉMARCHE CLINIQUE ET DIFFÉRENTS TESTS DIAGNOSTIQUES EFFECTUÉS CHEZ LES ENFANTS AVEC RGD ET TSA	22
ATTENTES ET PERCEPTIONS DES MÉDECINS CONCERNANT LES IMPACTS DES TESTS GÉNÉTIQUES	27
ATTENTES ET PERCEPTIONS DES PARENTS CONCERNANT LES IMPACTS DES TESTS GÉNÉTIQUES	28
LIMITES OBSERVÉES DANS LA LITTÉRATURE.....	31
CONCLUSION ET IDÉES PRINCIPALES DE LA THÈSE	32
TABLEAU 1 : DESCRIPTION DES PRINCIPAUX TESTS GÉNÉTIQUES UTILISÉS CHEZ LES ENFANTS PRÉSENTANT DES TROUBLES DE DÉVELOPPEMENT.....	34
CHAPITRE 2 : MÉTHODOLOGIE DE RECHERCHE	35
MÉTHODOLOGIE DE RECHERCHE QUANTITATIVE.....	36
<i>Étude 1 : Étude sur l'utilisation et les connaissances des médecins sur les tests génétiques</i>	36
MÉTHODOLOGIE DE RECHERCHE MIXTE	39
<i>Étude 2 : Exploration des attentes des pédiatres concernant les tests génétiques</i>	40
<i>Étude 3 : Exploration de la compréhension et des attentes des parents concernant les tests génétiques</i>	42
<i>Étude 4 : Exploration des perspectives des parents concernant les impacts des tests génétiques</i>	47
<i>Critères de qualité d'une recherche mixte</i>	49
CHAPITRE 3: PAEDIATRICIANS UNDERUSE RECOMMENDED GENETIC TESTS IN CHILDREN WITH GLOBAL DEVELOPMENTAL DELAY	53
MISE EN CONTEXTE.....	54
ABSTRACT	55
INTRODUCTION	57
METHODS.....	58
<i>Participants:</i>	58
<i>Questionnaire:</i>	58
<i>Protocol:</i>	59
<i>Analyses:</i>	60
RESULTS	60
<i>Participants' characteristics</i>	61
<i>Reported use of genetic tests for children with GDD</i>	61

<i>Reported use of genetic tests for GDD in different clinical scenarios</i>	62
<i>Clinical characteristics influencing the decision to order a genetic test</i>	62
<i>Knowledge of guidelines about the use of genetic tests for children with GDD</i>	63
DISCUSSION.....	63
ACKNOWLEDGMENTS	67
REFERENCES	68
TABLE 1: SUMMARY OF RECOMMENDED GENETIC INVESTIGATIONS FOR CHILDREN WITH GLOBAL DEVELOPMENTAL DELAY: GUIDELINES AVAILABLE AT THE TIME OF THE STUDY (2013-2014).....	73
TABLE 2: PARTICIPANTS' DECISION TO ORDER GENETIC TESTS BASED ON CLINICAL VIGNETTES OF CHILDREN WITH GLOBAL DEVELOPMENTAL DELAY (GDD) (N=141). ALL COLUMNS INDICATE THE NUMBER AND PROPORTION OF PARTICIPANTS WHO ORDERED THE TEST(S) (N (%)).....	74
FIGURE 1: IMPORTANCE OF CLINICAL CHARACTERISTICS INFLUENCING THE DECISION TO ORDER A GENETIC TEST FOR A CHILD WITH GDD (N = 141).....	75
CHAPITRE 4: PAEDIATRICIANS' EXPECTATIONS AND PERSPECTIVES REGARDING GENETIC TESTING FOR CHILDREN WITH DEVELOPMENTAL DISORDERS	76
MISE EN CONTEXTE	77
ABSTRACT	79
INTRODUCTION	81
METHODS.....	82
<i>Participants and setting</i>	82
<i>Procedure</i>	83
<i>Questionnaire</i>	83
<i>Statistics and analyses of open-ended questions</i>	84
RESULTS	84
<i>Paediatricians' perspectives and expectations</i>	85
<i>Influence of child's characteristics</i>	89
<i>Genetic Results</i>	89
DISCUSSION.....	90
CONCLUSION	93
ACKNOWLEDGMENTS	94
FINANCES.....	94
CONFLICTS OF INTEREST	94
REFERENCES	95
TABLE 1: PROPORTION OF CASES WHERE PAEDIATRICIANS HAVE REPORTED SPECIFIC RISKS AND BENEFITS OF CMA TESTING FOR CHILDREN AND FAMILIES.	99
TABLE 2: PAEDIATRICIANS EXPECTATIONS REGARDING THE USEFULNESS OF THE RESULTS OF THE CMA (N=73)	100
CHAPITRE 5: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC MISCONCEPTIONS: PARENTAL EXPECTATIONS AND PERSPECTIVES REGARDING GENETIC TESTING FOR DEVELOPMENTAL DISORDERS	101
MISE EN CONTEXTE	102
ABSTRACT	103
INTRODUCTION	104
METHODS.....	106
<i>Participants and setting</i>	106
<i>Procedure</i>	107
<i>Interview guide</i>	108
<i>Statistics and analyses of open-ended questions</i>	108
RESULTS	109
<i>Parents' perspectives and expectations</i>	109
<i>CMA Results</i>	122
DISCUSSION.....	122

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS	128
<i>Financial support</i>	128
<i>Ethical approval</i>	128
<i>Informed consent</i>	128
REFERENCES	129
TABLE 1: CHARACTERISTICS OF CHILDREN WHO PARTICIPATED AND NON-PARTICIPANTS	135
TABLE 2: PARENTS' EXPECTATIONS REGARDING THE USEFULNESS OF THE RESULTS OF CMA TESTING	136
FIGURE 1A. PARENTAL PERCEPTIONS OF THE POSITIVE IMPACTS OF GENETIC TESTS FOR THE CHILD AND FOR THE FAMILY	137
FIGURE 1B. PARENTAL PERCEPTIONS OF THE NEGATIVE IMPACTS OF GENETIC TESTS FOR THE CHILD AND THE FAMILY.	137
APPENDIX: PHONE INTERVIEW GUIDE	138
CHAPITRE 6: PARENTAL PERSPECTIVES REGARDING THE IMPACTS OF GENETIC TESTING FOR CHILDREN WITH DEVELOPMENTAL DISORDERS	144
MISE EN CONTEXTE	145
ABSTRACT	146
METHODS	149
<i>Participants and setting</i>	149
<i>Procedure</i>	149
<i>Interview guide</i>	150
<i>Statistics and analyses of open-ended questions</i>	150
RESULTS	151
DISCUSSION	158
ACKNOWLEDGMENTS	163
FINANCIAL SUPPORT	163
CONFLICTS OF INTEREST	163
REFERENCES	164
TABLE 1: CHARACTERISTICS OF THE CHILDREN WHOSE PARENTS PARTICIPATED AND THOSE WHOSE PARENTS DID NOT PARTICIPATE IN THE STUDY	169
TABLE 2: EXPECTED BENEFITS OF GENETIC TESTING FOR THE CHILD	170
TABLE 3: EXPECTED BENEFITS OF GENETIC TESTING FOR THE PARENTS AND THE FAMILY	171
TABLE 4: DESCRIPTION OF IMPACTS OF GENETIC TESTING FOR THE CHILD AND THE FAMILY DEPENDING ON THE RESULT OF GENETIC TESTING	172
CHAPITRE 7 : DISCUSSION GÉNÉRALE	173
RÉSUMÉ DES PRINCIPAUX RÉSULTATS	174
L'UTILISATION DES TESTS GÉNÉTIQUES : LES DÉFIS À RELEVÉ	178
<i>Accessibilité et connaissance des tests génétiques</i>	178
<i>Barrières internes et externes à l'utilisation des tests génétiques</i>	180
RESPONSABILITÉS DÉONTOLOGIQUES ET IMPACTS DE LA RELATION PATIENT-MÉDECIN	183
<i>Responsabilités déontologiques</i>	183
<i>La relation patient-médecin : Impacts sur la prise de décision</i>	185
LES PARENTS FACE AUX TESTS GÉNÉTIQUES : LES DÉFIS DU CONSENTEMENT ET DES PERSPECTIVES	187
<i>Consentement</i>	188
<i>Perspectives parentales et facteurs psychologiques</i>	190
ENJEUX SOCIAUX	195
CHAPITRE 8 : CONCLUSION	197
IMPLICATIONS CLINIQUES ET SCIENTIFIQUES	199
LIMITES DES ÉTUDES	200
SUGGESTIONS DE RECHERCHES FUTURES	201
SUGGESTIONS DE MISE EN APPLICATIONS CLINIQUES	202
CONCLUSION	206

TABLEAU 1 : PROPOSITIONS DE STRATÉGIES À ADOPTER AVANT DE PRESCRIRE UN TEST GÉNÉTIQUE À UN ENFANT PRÉSENTANT UN TROUBLE DÉVELOPPEMENTAL	208
TABLEAU 2 : PROPOSITIONS DE STRATÉGIES POUR ACCOMPAGNER LES PARENTS DANS LA PRISE D'UNE DÉCISION LIBRE ET ÉCLAIRÉE	209
TABLEAU 3 : PROPOSITIONS DE STRATÉGIES POUR AMÉLIORER LE SOUTIEN OFFERT AUX PARENTS APRÈS LES TESTS GÉNÉTIQUES..	210
LISTE DE RÉFÉRENCES	211
ANNEXE 1 : LETTRE D'INTRODUCTION ENVOYÉE AUX MÉDECINS LORS DE L'ÉTUDE 1	I
ANNEXE 2 : LETTRE DE RAPPEL ENVOYÉE AUX MÉDECINS LORS DE L'ÉTUDE 1.....	III
ANNEXE 3 : QUESTIONNAIRE POUR LES MÉDECINS LORS DE L'ÉTUDE 1.....	V
ANNEXE 4 : QUESTIONNAIRE POUR LES MÉDECINS LORS DE L'ÉTUDE 2.....	XXVII
ANNEXE 5 : LETTRE D'INTRODUCTION POUR LES PARENTS POUR L'ÉTUDE 3	XXXII
ANNEXE 6 : DÉPLIANT ENVOYÉ AUX PARENTS POUR L'ÉTUDE 3	XXXIV
ANNEXE 7 : DOCUMENT EXPLICATIF ET FORMULAIRE DE CONSENTEMENT POUR L'ÉTUDE 3	XXXVI
ANNEXE 8 : PROCÉDURE D'OBTENTION DU CONSENTEMENT VERBAL POUR LES ÉTUDES 3 ET 4	XLI
ANNEXE 9 : GUIDE D'ENTREVUE POUR L'ÉTUDE 3.....	XLVI
ANNEXE 10 : LETTRE D'INTRODUCTION ENVOYÉE AUX PARENTS POUR L'ÉTUDE 4.....	LV
ANNEXE 11 : DOCUMENT EXPLICATIF ET FORMULAIRE DE CONSENTEMENT POUR L'ÉTUDE 4.....	LVII
ANNEXE 12 : DÉPLIANT ENVOYÉ AUX PARENTS POUR L'ÉTUDE 4	LXII
ANNEXE 13 : GUIDE D'ENTREVUE POUR L'ÉTUDE 4.....	LXIV
ANNEXE 14 : NOTES D'OBSERVATIONS POUR L'ÉTUDE 3 ET 4.....	LXXII
ANNEXE 15 : DONNÉES RECUEILLIES AU DOSSIER MÉDICAL ÉTUDES 3 ET 4	LXXIV
ANNEXE 16: ACCORDS DES COAUTEURS ET DES ÉDITEURS	LXXXIII

LISTE DES TABLEAUX

Introduction générale

TABLEAU 1 : Description des principaux tests génétiques utilisés chez les enfants présentant des troubles de développement

Article 1: Paediatricians Underuse Recommended Genetic Tests in Children with Global Developmental Delay

TABLE 1: Summary of recommended genetic investigations for children with global developmental delay: guidelines available at the time of the study (2013-2014)

TABLE 2: Participants' decision to order genetic tests based on clinical vignettes of children with global developmental delay.

Article 2: Paediatricians' expectations and perspectives regarding genetic testing for children with developmental disorders

TABLE 1: Proportion of cases where paediatricians have reported specific risks and benefits of CMA testing for children and families.

TABLE 2: Paediatricians expectations regarding the usefulness of the results of the CMA

Article 3: Diagnostic and therapeutic misconceptions: Parental expectations and perspectives regarding genetic testing for developmental disorders

TABLE 1: Characteristics of children who participated and non-participants

TABLE 2: Parents' expectations regarding the usefulness of the results of CMA testing

Article 4: Parental perspectives regarding the impacts of genetic testing for children with developmental disorders

TABLE 1: Characteristics of the children whose parents participated and those whose parents did not participate in the study

TABLE 2: Expected benefits of genetic testing for the child

TABLE 3: Expected benefits of genetic testing for the parents and the family

TABLE 4: Description of impacts of genetic testing for the child and the family depending on the result of genetic testing

Conclusion

TABLEAU 1 : Propositions de stratégies à adopter avant de prescrire un test génétique à un enfant présentant un trouble développemental

TABLEAU 2 : Propositions de stratégies pour accompagner les parents dans la prise d'une décision libre et éclairée

TABLEAU 3 : Propositions de stratégies pour améliorer le soutien offert aux parents suite aux tests génétiques

LISTE DES FIGURES

Article 1: Paediatricians Underuse Recommended Genetic Tests in Children with Global Developmental Delay

FIGURE 1: Importance of clinical characteristics influencing the decision to order a genetic test for a child with GDD

Article 3: Diagnostic and therapeutic misconception: Parental expectations and perspectives regarding genetic testing for developmental disorders

FIGURE 1A: Parental perceptions of positive impacts of genetic tests for the child and for the family.

FIGURE 1B: Parental perceptions of the negative impacts of genetic tests for the child and the family.

LISTE D'ANNEXES

ANNEXE 1 : Lettre d'introduction envoyée aux médecins lors de l'étude 1

ANNEXE 2 : Lettre de rappel envoyée aux médecins lors de l'étude 1

ANNEXE 3 : Questionnaire complété par les médecins lors de l'étude 1

ANNEXE 4 : Questionnaire complété par les médecins lors de l'étude 2

ANNEXE 5 : Lettre d'introduction envoyée aux parents pour l'étude 3

ANNEXE 6 : Dépliant envoyé aux parents pour l'étude 3

ANNEXE 7 : Document explicatif et formulaire de consentement pour l'étude 3

ANNEXE 8 : Procédure d'obtention du consentement verbal pour les études 3 et 4

ANNEXE 9 : Guide d'entrevue pour l'étude 3

ANNEXE 10 : Lettre d'introduction envoyée aux parents pour l'étude 4

ANNEXE 11 : Document explicatif et formulaire de consentement pour l'étude 4

ANNEXE 12 : Dépliant envoyé aux parents pour l'étude 4

ANNEXE 13 : Guide d'entrevue pour l'étude 4

ANNEXE 14 : Notes d'observations pour l'étude 3 et 4

ANNEXE 15 : Données recueillies au dossier médical études 3 et 4

ANNEXE 16 : Accords des coauteurs et des éditeurs

LISTE DES SIGLES

AAN: American Academy of Neurology

AAP: American Academy of Pediatrics

aCGH: Array Comparative Genomic Hybridization

ACMG: American College of Medical Genetics

APA: American Psychiatric Association

ASD: Autism Spectrum Disorder

CGH: Comparative Genomic Hybridization

CHU Sainte-Justine: Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine

CIHR: Canadian Institutes of Health Research

CIRENE : Centre Intégré du Réseau en Neuro-développement de l'Enfant

CMA: Chromosomal Microarray

DNA: Deoxyribonucleic acid

FISH: Fluorescence In Situ Hybridization

GDD: Global Developmental Delay

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

US: United States

USA: United States of America

VUS: Variant of Unknown Significance

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

Dr : Docteur

Dre : Docteure

Et al. : Et alia (et autres)

N : Nombre de participants

À toutes ces familles qui ont su m'inspirer par leur désir d'un monde meilleur pour les enfants

REMERCIEMENTS

La réalisation de cette thèse n'aurait pas été possible sans la fabuleuse collaboration et le soutien de diverses personnes. Je souhaiterais profiter de cette occasion afin de souligner l'apport exceptionnel de ces multiples individus ayant fait de ce projet un succès.

En tout premier lieu, je souhaite remercier ma directrice de recherche pour son soutien et son encadrement. Annie, je tiens à te remercier de m'avoir soutenu tout au long de ce processus ainsi que pour ta grande flexibilité et ta grande ouverture. J'apprécie énormément la liberté que tu m'as accordée dans le choix de ce sujet d'étude et le soutien exceptionnel que tu m'as offert tout au long de ce processus. J'ai aussi énormément appris à tes côtés, autant sur les aspects éthiques, théoriques que méthodologiques. Merci aussi pour ton sens de l'humour et tes encouragements. Aux moments où la conciliation travail-étude-famille était particulièrement difficile, j'étais ravie d'être entourée d'une personne aussi empathique et chaleureuse que toi. À travers ces années, tu es devenue une mentore pour moi. Travailler auprès de toi m'aura permis de développer une véritable passion pour l'éthique clinique et pour la recherche dans ce domaine.

Je désire aussi offrir mes remerciements à ma codirectrice. Anne-Marie, je tiens à te remercier pour ton ouverture face aux perspectives différentes que j'ai pu soulever à travers ces années. Notre collaboration constitue certainement un bel exemple de travail interdisciplinaire. Cette belle ouverture permet non seulement de promouvoir la recherche, mais aussi d'améliorer la qualité des soins que nous offrons aux enfants et aux familles suivies au CHU Sainte-Justine. Je te remercie aussi pour le temps que tu m'as accordé pour partager tes connaissances sur la génétique et sur les tests offerts. Enfin, je souhaite aussi souligner ta contribution et tes

recommandations judicieuses notamment lors de la révision des différents articles inclus dans cette thèse.

Je tiens aussi à offrir mes remerciements à tous les membres de l'unité d'éthique clinique du CHU Sainte-Justine. Les différentes discussions toutes plus stimulantes les unes que les autres ont su m'inspirer tout au long de ce doctorat. Nos différents échanges ont aussi fait de moi une meilleure clinicienne. Vous êtes tous précieux à mes yeux et vous détenez une place importante dans mon cœur. Après toutes ces années au cours desquelles nous avons appris à nous connaître et à être à l'écoute des perspectives différentes des uns et des autres, vous êtes devenus comme des membres de ma famille.

Bien entendu, la réalisation de cette œuvre doctorale n'aurait pas été possible sans la collaboration de multiples individus. Je voudrais notamment remercier Dr Lionel Carmant et Dre Dominique Cousineau pour leurs précieux conseils tout au long de l'élaboration de ce projet. Ceux-ci ont aussi fait preuve d'une belle ouverture en acceptant que ce projet de recherche puisse être effectué auprès des patients suivis dans C.I.R.E.N.E. J'aimerais aussi remercier Dre Emmanuelle Lemyre et Géraldine Mathonnet de m'avoir permis de pouvoir identifier les familles pertinentes en consultant les requêtes reçues au laboratoire de cytogénétique du CHU Sainte-Justine. Je voudrais offrir aussi un remerciement bien spécial à Anita Rowan. Merci, Anita d'avoir partagé ton expérience en tant que mère avec nous. Tes commentaires et tes questionnements nous ont permis d'explorer d'autres alternatives et d'être davantage sensibilisés au vécu des parents. Je voudrais notamment remercier Steffany Grondin et Venitia Langlois pour leur aide dans différentes tâches tout au long de ces années, ainsi que tous les collaborateurs impliqués de près ou de loin dans l'élaboration de ces études. Finalement, je voudrais remercier sincèrement chaque médecin et parent pour leur participation. C'est grâce

à des gens comme vous qu'on pourra améliorer les pratiques et la qualité des soins offerts aux enfants ou à leur famille.

La réalisation de cette thèse n'aurait pas été possible sans la contribution de différentes institutions. Je voudrais notamment remercier la faculté de médecine de l'Université de Montréal, la direction des affaires multidisciplinaires du CHU Sainte-Justine ainsi que la Fondation du Grand Défi Pierre Lavoie pour leur soutien financier. Par ailleurs, j'aimerais remercier chaque individu impliqué de près ou de loin auprès de la Fondation du Grand Défi Pierre Lavoie. Je suis très touchée par la confiance que vous m'avez accordée tout au long de la réalisation de ces études. Du fond du cœur, je tiens à vous remercier pour la différence majeure que vous faites dans la sensibilisation des Québécois aux problématiques des maladies rares ainsi qu'à l'importance des meilleures habitudes de vie.

Pour conclure, je voudrais remercier ma famille, mes collègues de travail et mes amis pour leur affection, leur amitié ainsi que pour leurs encouragements dans la poursuite de ces études. Par ailleurs, je tiens à remercier du plus profond de mon cœur mon conjoint, Adam, pour son amour ainsi que pour le plaisir qu'il m'offre de partager ma vie quotidienne avec lui. Je tiens aussi à le remercier pour le support qu'il m'a apporté tout au long de mes études doctorales ainsi que pour ses encouragements lors des moments plus difficiles de cette aventure. Enfin, j'aimerais remercier Charles-Philippe, mon grand garçon pour sa joie de vivre et sa grande curiosité. Même du haut de tes 9 ans, tu sais m'amener à réfléchir à différents sujets les plus stimulants les uns que les autres. Merci pour tes rires, tes bisous, tes câlins et tous les beaux moments de bonheur que j'ai la chance de vivre à tes côtés.

AVANT-PROPOS

En 2008, j'ai complété mon doctorat (PhD) en psychologie clinique à l'Université de Montréal. Tout au long de mes études en psychologie, j'ai développé des habiletés en recherche quantitative ainsi qu'en recherche quasi-expérimentale. Dès la fin de mes études, j'ai commencé à œuvrer au CHU Sainte-Justine en tant que psychologue en neuro-développement et en génétique médicale. Dans le cadre de mon travail, je procède principalement à des évaluations soit en vue de poser un diagnostic clinique (ex. retard global de développement, trouble dans le spectre de l'autisme, déficience intellectuelle, troubles d'apprentissage, etc.) ou de procéder à des diagnostics différentiels.

Dès le début de ma pratique dans cet établissement, j'ai constaté la présence de différents enjeux éthiques reliés notamment au meilleur intérêt de l'enfant ainsi qu'à la prise de décisions complexes. Ces préoccupations m'ont amené à m'intéresser aux enjeux éthiques liés notamment à mon domaine de pratique ainsi qu'aux méthodes de réflexion concernant les dilemmes éthiques. J'ai ensuite complété le microprogramme en éthique clinique offert par la Faculté de médecine de l'Université de Montréal. Ce programme de formation a suscité un vif intérêt chez moi et m'a amené à vouloir approfondir comment les enjeux éthiques se manifestent chez les clientèles qui me consultent. À la suite de ce programme de formation, j'ai choisi de m'impliquer en tant que membre de l'unité d'éthique clinique du CHU Sainte-Justine. Cette nouvelle passion pour le domaine de l'éthique est à la source de ma décision d'effectuer un doctorat en sciences biomédicales. En effet, par ces études doctorales, je désirais approfondir les enjeux éthiques liés au domaine de la génétique afin d'offrir un meilleur soutien aux familles qui me consultent tout en développant de nouvelles habiletés dans l'utilisation de méthodes de recherche mixte. Par le biais de ces études, ceci me permettrait non seulement d'améliorer les

pratiques au sein de mes propres cliniques, mais aussi de développer les habiletés nécessaires pour pouvoir devenir chercheuse dans le domaine de l'éthique clinique.

Lorsque je rencontre un nouveau patient, il est capital pour moi de prendre le temps d'explorer l'histoire de l'enfant et de sa famille. Dans ces échanges avec les parents, j'ai pu constater que plusieurs parents ne semblent pas comprendre certaines informations qui leur sont transmises. Par exemple, chez la plupart des enfants qui sont vus au CHU Sainte-Justine pour des troubles de développement, des tests génétiques sont prescrits par les médecins afin d'essayer de trouver la cause sous-jacente. Or, les parents me rapportent régulièrement ne pas se souvenir que des tests génétiques ont été faits. Certains d'entre eux rapportent aussi de grandes inquiétudes concernant les impacts des tests génétiques pour l'enfant ou pour les membres de la famille. À quelques reprises, des parents se sont aussi montrés indignés de constater qu'on ne savait pas plus comment traiter leur enfant et qu'ils n'obtiendraient pas davantage de services cliniques même s'ils avaient accepté de faire tous les tests médicaux recommandés par les médecins, incluant les tests génétiques.

Ces discussions récurrentes m'ont amené à me questionner sur différents éléments dont (1) les défis pour l'obtention d'un consentement libre et éclairé dans le cadre des tests génétiques pour les enfants avec retard de développement, (2) les perspectives des parents et des médecins concernant les tests génétiques et (3) les stratégies qui pourraient être mises en place afin d'améliorer les pratiques. En résumé, le but de cette thèse est de donner une voix aux parents, de susciter des échanges entre les médecins et les parents ainsi que de mener à une amélioration des pratiques auprès des enfants et de leurs familles.

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION GÉNÉRALE

Dans le cadre de leur pratique en contexte pédiatrique, les médecins et professionnels de la santé sont fréquemment appelés à rencontrer des enfants présentant des troubles de développement. Les troubles neuro-développementaux sont des conditions qui apparaissent durant les premières années de vie. Ceci inclut différentes conditions, dont le retard global de développement (RGD) et le trouble dans le spectre de l'autisme (TSA)¹. Bien que ces troubles soient souvent diagnostiqués durant la petite enfance, ceux-ci peuvent avoir des impacts importants même après le début de la scolarisation. En effet, tel qu'il sera discuté ultérieurement, les enfants d'âge scolaire et les adolescents ayant présenté ce type de troubles en bas âge sont plus susceptibles de recevoir des diagnostics de troubles d'apprentissage, de déficience intellectuelle ou de trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité/impulsivité²⁻⁶.

Les troubles neuro-développementaux tels que le RGD et le TSA entraînent aussi des impacts importants sur le bien-être psychologique des membres de la famille. Par exemple, les résultats des études révèlent qu'environ 20% des parents rapportent des symptômes dépressifs supérieurs au seuil clinique, c'est-à-dire dont la sévérité est suffisamment importante pour nuire de manière significative à leur fonctionnement^{7, 8}. De plus, les parents d'enfants présentant un RGD ou un TSA rapportent plus de stress⁹⁻¹¹ ainsi qu'une plus faible qualité de vie que les parents d'enfants ne présentant pas ces troubles^{9, 12}. Les impacts négatifs sont plus marqués lorsque l'enfant présente des difficultés de comportement ou un retard cognitif^{13, 14}. Certains facteurs psychosociaux tels que l'isolement social, les conflits conjugaux, les préoccupations socio-économiques et les stratégies de « coping » adoptées par les parents prédisent aussi un degré plus élevé de détresse psychologique¹³⁻¹⁷.

Lorsqu'un enfant présente un RGD ou un TSA, différents tests sont souvent prescrits afin d'identifier la cause sous-jacente. Ces tests peuvent inclure notamment des tests génétiques

tels que le caryotype, la recherche du syndrome de l’X fragile ou l’hybridation génomique comparée (CGH). Ces tests, qui sont de plus en plus facilement accessibles, permettent d’identifier des anomalies chez 20-35% des enfants présentant un RGD¹⁸⁻²⁴ et chez 10-27% des enfants présentant un TSA²⁵⁻²⁹. Par contre, bien que ces tests puissent être prescrits par différents médecins incluant les pédiatres et que peu de données soient disponibles sur les impacts de ces tests pour les patients et leur entourage, ils sont rapidement devenus des tests de routine. Afin de nous assurer que l’utilisation de ces tests est faite en accord avec les meilleures pratiques et dans le meilleur intérêt de l’enfant ainsi que de sa famille, il est nécessaire de mieux décrire l’utilisation qui est faite de ces tests ainsi que d’explorer les perceptions des familles et des médecins concernant leurs impacts possibles.

Au cours des prochaines pages, les caractéristiques du RGD et du TSA ainsi que les facteurs augmentant la vulnérabilité d’un enfant à présenter l’un ou l’autre de ces troubles seront décrits. De plus, les démarches cliniques ainsi que les différents tests qui sont fréquemment effectués chez ces enfants seront présentés. Une attention plus particulière sera portée aux impacts potentiels des tests génétiques pour l’enfant et sa famille. Enfin, les questions de recherche abordées dans le cadre de cette thèse seront brièvement décrites.

Le retard global de développement : Caractéristiques et facteurs de risque

Description de la prévalence et des caractéristiques des enfants présentant un retard global de développement

Au Canada, entre 1 et 3% des enfants âgés de 0 à 5 ans présentent un RGD, c’est-à-dire un retard dans au moins deux sphères de leur développement (langage, motricité, habiletés

cognitives, etc.)^{1, 30-32}. Le RGD peut être associé ou non à un retard cognitif. Par exemple, selon une étude réalisée par Riou et al. (2009), 73% des patients présentant un RGD ne présentaient pas de retard cognitif significatif⁵. Les enfants qui ont un RGD sont aussi particulièrement susceptibles de présenter d'autres comorbidités. Par exemple, environ 36% de ces enfants présentent des troubles externalisés tels que de l'hyperactivité (33%), des difficultés significatives de régulation émotionnelle (30%) et des comportements d'opposition (30%) suffisamment importants pour nuire à leur fonctionnement³³⁻³⁵. Enfin, environ 46% présentent des troubles du sommeil se manifestant principalement par des difficultés d'endormissement ou par des réveils nocturnes fréquents^{36, 37}.

Bien que ce diagnostic soit posé en bas âge, ces enfants sont particulièrement à risque de présenter des difficultés développementales persistantes. En effet, même après l'âge de 5 ans, ces enfants demeurent susceptibles de présenter un trouble du langage persistant (ex. dysphasie), des difficultés motrices significatives (ex. diplégie spastique, trouble d'acquisition de la coordination, etc.) ou des difficultés d'apprentissage^{3, 4, 38}. Par exemple, dans une étude réalisée par Dornelas et al. (2016), 66.7% des enfants d'âge scolaire ayant eu préalablement un diagnostic de RGD présentaient encore des difficultés importantes touchant soit la motricité, le langage et/ou les apprentissages académiques³. Enfin, puisque le diagnostic de retard global de développement s'applique à des enfants âgés de 5 ans ou moins¹, les enfants qui présentent toujours des atteintes significatives dans les différentes sphères de son développement malgré l'obtention des services appropriés sont plus susceptibles de recevoir un diagnostic de déficience intellectuelle de sévérité variable¹.

Causes et facteurs de risque au développement d'un retard global de développement

De manière générale, aucune cause précise expliquant l'ensemble du profil développemental de l'enfant ne peut être identifiée. D'ailleurs, le retard de développement est multifactoriel et c'est plutôt l'addition de différents facteurs qui augmentent les probabilités qu'un enfant présente un RGD³⁹. Par contre, tels qu'ils seront décrits dans les prochaines pages, différents facteurs de différentes origines semblent augmenter le risque qu'un enfant présente un RGD.

Facteurs prénataux et néonataux

Certains événements se produisant durant la grossesse peuvent augmenter le risque que l'enfant présente un RGD. Par exemple, l'exposition prénatale à certaines maladies (ex. cytomégalovirus, infections chez la mère, exposition au VIH) augmente le risque. D'ailleurs, l'exposition prénatale au cytomégalovirus (CMV) entraîne des pertes auditives et des retards de développement importants chez 30-65% des enfants symptomatiques et chez 7-15% des enfants dits asymptomatiques^{40, 41}. Chez les enfants ayant été exposés au VIH durant la grossesse, jusqu'à 30-50% des enfants présentent des retards moteurs, cognitifs et langagiers⁴²⁻⁴⁶. Même après le début de la prise de médicaments antirétroviraux, ces enfants obtiennent tout de même des résultats inférieurs au groupe contrôle dans les différentes sphères de leur développement^{43, 46}. D'autres d'infections, telles que l'exposition au virus Zika, à la toxoplasmose et au virus de la rubéole sont aussi associés à un risque important de retard de développement chez l'enfant⁴⁷⁻⁵⁰.

Chez les enfants nés après une grossesse gémellaire, le risque serait accru notamment, car ces grossesses sont plus susceptibles d'être marquées par certaines complications telles que

la prématurité, l'insuffisance placentaire, le retard de croissance intra-utérin et le syndrome transfuseur-transfusé. Par exemple, même après les interventions médicales appropriées (ex. traitement au laser des vaisseaux sanguins anormaux), de 4-26% des enfants nés d'une grossesse gémellaire caractérisée par un syndrome transfuseur-transfusé présenteraient un retard global de développement, une paralysie cérébrale ou un retard cognitif⁵¹⁻⁵⁴. En outre, lorsque les mères ont présenté une pré-éclampsie sévère, l'enfant aurait environ 5 fois plus de risques de présenter un RGD⁵⁵. Lorsque le bébé est né prématurément, c'est-à-dire à moins de 37 semaines de gestation ou que le bébé présente un petit poids à la naissance, le risque que l'enfant présente des retards développementaux est augmenté. D'ailleurs, selon les résultats d'une étude réalisée par Ballantyne et al. (2014), les enfants nés entre 30 et 36 semaines de gestation étaient plus susceptibles de présenter de faibles scores à l'ASQ (Ages and Stages Questionnaire) aux échelles de communication (13.5% versus 4.5%) et de motricité globale (34.6% versus 20.3%) à 12 mois d'âge corrigé⁵⁶. Par contre, le risque augmente lorsque l'âge gestationnel diminue. Par exemple, Kerstjens et al. (2012) ont démontré que, lorsque les enfants étaient âgés entre 3 ½-4 ans, les résultats à l'échelle de problèmes de l'ASQ étaient anormaux chez 4.2% des enfants nés à terme alors que le taux de résultats anormaux augmentait jusqu'à 37.5% chez les bébés nés à 24-25 semaines de gestation⁵⁷. Selon les résultats d'une étude effectuée par Mansson et al. (2014), chez les bébés nés à 27 semaines ou moins, 10.8% présentaient un retard cognitif, 14.9% présentaient un retard au niveau du langage réceptif (compréhension), 14.5% présentaient un retard au niveau du langage expressif, 12.4% présentaient un retard au niveau de la motricité fine et 7% présentaient un retard au niveau de la motricité globale⁵⁸. Enfin, selon certaines études, les bébés ayant un petit poids à la naissance (<10^e centile) seraient aussi plus susceptibles

de présenter des difficultés notamment au niveau de la motricité et des habiletés de résolution de problèmes^{59, 60}.

À l'accouchement, l'anoxie et l'asphyxie constituent des facteurs de risque importants^{39, 61, 62}. À l'âge de 2 ans, 19.2% des enfants ayant eu une encéphalopathie en lien avec une asphyxie néonatale présentaient un retard de langage, 29.4% présentaient un retard de motricité globale, 18.2% présentaient un retard de motricité fine et 17.1% présentaient un retard dans les habiletés sociales⁶¹. Chez des enfants ayant présenté des convulsions consécutives à une asphyxie néonatale, 55% présentent au moins une atteinte développementale telles que la paralysie cérébrale (40%), un retard global de développement (49%) ou de l'épilepsie (26%)⁶².

Certains problèmes de santé souvent découverts avant ou après la naissance tels que les malformations cardiaques augmentent le risque de difficultés développementales chez l'enfant^{63, 64}. En effet, d'après les résultats d'une étude publiée par Mussatto et al. (2015), entre les âges de 5 à 36 mois, 23% des enfants présentant une malformation cardiaque présentaient un retard dans une sphère (ex. langage, motricité, développement cognitif) et 21% présentaient un retard dans deux sphères ou plus⁶⁵. Par contre, les enfants ayant nécessité une chirurgie cardiaque en raison de leur malformation cardiaque congénitale obtiennent des résultats nettement plus faibles que le groupe contrôle et que les enfants n'ayant pas eu besoin de cette chirurgie, et ce, au niveau du langage, de la motricité et du développement cognitif^{65, 66}.

Facteurs reliés à l'exposition aux substances tératogènes et aux composés chimiques

Il est bien connu que certaines substances peuvent avoir des effets tératogènes qui peuvent nuire au développement du fœtus. Par exemple, l'exposition anténatale à des drogues, alcool ou tabac pourrait augmenter le risque qu'un enfant présente un retard de développement⁶⁷⁻

⁷⁰. Par contre, les caractéristiques de la consommation de ces substances (ex. quantité, fréquence, etc.) nécessaires pour qu'elles aient un impact sur le développement de l'enfant ne sont pas connues. Par exemple, bien qu'il soit bien démontré que les enfants présentant un syndrome alcoolique fœtal sont particulièrement à risque de présenter des retards de développement ou des troubles de comportement^{71, 72}, la quantité d'alcool dite « sécuritaire pour le fœtus » n'est pas connue. En outre, les effets négatifs de la consommation de tabac, de cannabis ou de drogues dures telles que la cocaïne peuvent aussi être explicables par le risque accru de complications durant la grossesse (ex. retard de croissance intra-utérin, prématurité, etc.) ainsi que par des facteurs psychosociaux⁶⁷⁻⁷⁰.

Les résultats de certaines études suggèrent que certains médicaments pris par la mère durant la grossesse (ex. anticonvulsivants) augmentent le risque que l'enfant présente un RGD. Par contre, certaines molécules semblent avoir des effets tératogènes plus importants. Par exemple, Cummings et al. (2011) ont démontré que 39.6% des enfants ayant été exposés à du valproate de sodium (acide valproïque) afin de contrôler l'épilepsie chez la mère présentaient un retard développemental significatif contrairement à 20.4% chez ceux ayant été exposés à de la carbamazépine et 2.9% chez ceux ayant été exposés à de la lamotrigine⁷³. De plus, les enfants nés de mère ayant pris du valproate de sodium durant la grossesse avaient aussi de plus faibles habiletés intellectuelles notamment dans la sphère verbale^{74, 75}. Considérant les risques associés avec ces molécules, une attention particulière serait portée par les médecins afin de choisir, autant que possible, des molécules ayant des impacts moins marqués sur le développement de l'enfant à venir.

Depuis plusieurs années, des chercheurs se sont intéressés au rôle des facteurs environnementaux sur le risque que les enfants développent des retards de développement. En

effet, l'exposition prénatale ou postnatale à certaines substances neurotoxiques pourrait augmenter le risque que l'enfant présente des difficultés développementales importantes⁷⁶. Par exemple, particulièrement dans les milieux socio-économiques défavorisés, les enfants risquent plus d'être exposés à des taux très élevés de plomb notamment via l'eau contaminée ou encore par la peinture comportant du plomb. Or, les résultats de plusieurs études révèlent que l'exposition prénatale ou postnatale à des concentrations élevées de plomb augmente le risque que l'enfant présente un retard de développement important⁷⁷⁻⁷⁹. Par exemple, les résultats d'une étude effectuée par Jedrychoski et al. (2008) révélait que lorsque le taux de plomb dans le sang de cordon ombilical était >1.67 microg/dl, les enfants avaient deux fois plus de chances de présenter un retard de développement à l'âge de 6 mois⁷⁹. Finalement, l'exposition à certains pesticides couramment utilisés en agriculture augmente aussi le risque de troubles de développement chez l'enfant^{80, 81}. En effet, selon Shelton et al. (2014), le risque que l'enfant présente des retards développementaux était de 2.3 fois supérieur à la normale lorsque la mère vivait à 1.5km ou moins d'un endroit où des insecticides avaient été répandus⁸¹.

Facteurs neurologiques

Différents facteurs neurologiques sont associés à un risque accru de présenter des difficultés développementales. Celles-ci peuvent découler de complications durant la période périnatale ou néonatale telles que les hémorragies intraventriculaires et les hémorragies cérébelleuses et la leucomalacie périventriculaire⁸²⁻⁸⁵. Par exemple, les résultats d'une étude publiée par Limperopoulos et al. (2007) révélait que 66% des enfants nés prématurément et ayant présenté une hémorragie cérébelleuse présentaient encore des anomalies neurologiques vers l'âge de 3 ans. De plus, comparativement aux patients contrôles, ces enfants étaient

d'avantage à risque de présenter des difficultés significatives au niveau des habiletés motrices (48%), langagières (réceptif : 42%, expressif : 37%) et cognitives (40%)⁸⁴. Chez les enfants nés prématurément et ayant présenté des hémorragies intraventriculaires, le degré d'atteinte développementale à l'âge de 2 ans dépend du grade de sévérité de l'hémorragie. En effet, selon les résultats d'une étude réalisée par Bolisetty et al. (2014), 17.5% des enfants ayant eu une hémorragie de grades 3-4 présentaient un retard développemental important alors que la fréquence était de 7.8% lorsque l'enfant a eu une hémorragie de grades 1-2⁸³.

Bien qu'elle puisse être congénitale et peut ne pas entraîner d'atteintes développementales, la microcéphalie peut elle aussi augmenter le risque de retard de développement^{86, 87}. Dans le cadre d'études rétrospectives, des chercheurs ont démontré qu'entre 53%-65% des enfants présentant une microcéphalie avaient aussi des retards de développement ou des retards intellectuels^{88, 89}. En outre, dans une étude réalisée par Gordon-Lipkin et al. (2017), 73% des enfants avec microcéphalie présentaient un retard significatif dans au moins une sphère dont la motricité globale (65%), le traitement visuo-moteur (59%) et le langage (59%). Le retard était plus marqué chez les patients dont la microcéphalie est apparue après la naissance⁸⁷.

Finalement, l'épilepsie et les convulsions en bas âge sont aussi des facteurs de risque importants de retard de développement^{62, 90, 91}. Par exemple, dans une étude réalisée par Lai et al. (2013), 23.7% des enfants ayant présenté des convulsions néonatales ont reçu ultérieurement un diagnostic de retard global de développement ou de paralysie cérébrale⁹¹. Une étude réalisée par Yildiz et al. (2012) a aussi révélé qu'à l'âge de 2 ans, presque 50% des enfants ayant présenté des convulsions au cours des 28 premiers jours de vie présentaient un retard dans au moins une sphère de leur développement dont 50.8% présentaient un retard global de développement⁹².

Enfin, chez les enfants âgés de 1 à 7 ans présentant de l'épilepsie, 71% présentaient un retard global de développement et 56% présentaient un retard au niveau du fonctionnement adaptatif⁹³.

Facteurs génétiques

Plusieurs anomalies génétiques sont associées à un risque accru de retard de développement. D'ailleurs, une anomalie génétique peut être détectée chez 20-35% des enfants présentant un retard de développement^{18-24, 94-96}. Les manifestations du retard de développement peuvent être distinguées en deux grandes catégories : 1) syndromique, c'est-à-dire que les manifestations s'accompagnent d'autres manifestations cliniques telles que des traits dysmorphiques ou d'autres comorbidités et 2) non-syndromiques, c'est-à-dire lorsque le retard de développement est isolé et ne s'accompagne pas d'autres signes cliniques particuliers. Différentes causes génétiques peuvent contribuer à l'apparition d'un RGD chez un enfant : 1) une anomalie dans le nombre de chromosomes (ex. Trisomie 21), 2) une anomalie dans la structure des chromosomes tels qu'une délétion, une duplication d'une partie d'un chromosome (ex. délétion 22q11.2 aussi appelée syndrome de DiGeorge), 3) les retards de développement liés à l'X (ex. syndrome du X-fragile), 4) les causes monogéniques (ex. mutation dans le gène MECP2 responsable du syndrome de Rett) et 5) les erreurs innées du métabolisme⁹⁴. Les anomalies génétiques peuvent être transmises par les parents (ex. duplications ou délétions chromosomiques, syndrome de l'X-fragile) alors que d'autres apparaissent «de novo» chez l'enfant⁹⁴.

Parmi les causes génétiques les plus fréquentes, le syndrome du X-fragile est l'une des causes les plus importantes. En effet, chez les enfants présentant des difficultés développementales importantes avec ou sans traits autistiques, un diagnostic de syndrome du

X-fragile est souvent détecté. Dans la population générale, la prévalence estimée est d'environ 1/5000 garçons et 1/9000 filles^{97, 98}. Ce syndrome génétique est dû à une expansion du nombre de répétitions de triplets dans le gène FMR1⁹⁹⁻¹⁰¹. Ce gène étant situé sur le chromosome X, ce syndrome génétique a des impacts nettement plus marqués chez les garçons que chez les filles^{102, 103}. Chez les garçons, le syndrome du X-fragile entraîne des déficiences intellectuelles de sévérité variable^{102, 103}. Ceux qui ont moins d'atteintes cognitives ont souvent un potentiel intellectuel inférieur à ce qui serait attendu chez un enfant de cet âge et seraient plus susceptibles de présenter des difficultés d'apprentissage telles que la dyscalculie^{97, 104}. Les filles atteintes du syndrome du X-fragile ont souvent des habiletés intellectuelles nettement inférieures à la moyenne (à un écart-type ou plus sous la moyenne)^{97, 104}. Elles ont aussi souvent des faiblesses cognitives, dont des atteintes du niveau du fonctionnement exécutif, de la mémoire de travail et mémoire à court terme, de l'abstraction et du traitement visuo-spatial et des mathématiques^{97, 104}. Sur le plan comportemental, chez les garçons présentant un syndrome du X-fragile, 30-65% d'entre eux présentent aussi un TSA^{105, 106} et jusqu'à 80% ont un trouble déficitaire l'attention avec ou sans hyperactivité/impulsivité (TDAH)⁹⁹. Chez les filles, environ 20% ont un TSA et 30% ont un TDAH^{104 105, 107}. Chez les enfants présentant un syndrome du X-fragile, entre 52%-86% présentent des troubles anxieux tels que l'anxiété sociale, le trouble d'anxiété généralisée ou des phobies spécifiques^{108, 109}. Finalement, certains présentent du mutisme sélectif ou une grande timidité^{104, 108}.

Chez d'autres enfants, des tests génétiques plus précis comme le CGH permettent de détecter l'ajout (duplication) ou la perte (délétion) de matériel génétique dans certaines régions chromosomiques. Parfois, ces anomalies sont associées à des syndromes génétiques bien connus (ex. syndrome de Williams, syndrome de DiGeorge, syndrome de Smith-Magenis). D'autres

fois, les anomalies détectées sont considérées comme étant des facteurs de risque importants pour l'apparition de troubles neuro-développementaux (ex. délétion 16p11.2). D'autres anomalies ont été moins étudiées et leur impact sur le risque de retard de développement est moins bien établi. Étant donné le peu de connaissances sur certaines de ces anomalies ainsi que la variabilité dans le type de manifestations en découlant, il est souvent difficile avec les connaissances actuelles de statuer sur les impacts pour un individu en particulier. Par conséquent, l'identification de certaines de ces anomalies est associée aussi à un certain degré d'incertitude¹¹⁰⁻¹¹². Enfin, bien que certains tests plus détaillés tels que le séquençage de l'exome (WES) ou du génome (WGS) font leur apparition, ceux-ci sont aussi associés avec un important degré d'incertitude sur les impacts cliniques et sur la signification des anomalies découvertes.

Déficits nutritionnels et maladies métaboliques

Certains déficits nutritionnels peuvent favoriser l'apparition d'un retard de développement chez l'enfant. Pour certaines de ces conditions (ex. anémie ferriprive), la mise en place d'un traitement peut permettre de traiter ou d'atténuer les effets de ce déficit¹¹³. D'autres maladies dites métaboliques sont aussi associées à un risque élevé de présenter des difficultés développementales¹¹⁴. Il s'agit le plus souvent de maladies autosomiques récessives (ex. phénylcétonurie, acidémie méthylmalonique, syndrome du triple H, etc.), c'est-à-dire que les deux parents en sont porteurs et l'ont transmis à leurs enfants^{94, 115, 116}. Certaines de ces maladies sont dépistées par le test de dépistage néonatal effectué durant les premiers jours de vie alors que d'autres sont diagnostiqués uniquement lorsque l'enfant présente des difficultés développementales ou des complications médicales importantes. Lorsqu'elles ne sont pas bien

contrôlées, ces maladies entraînent souvent des lésions neurologiques qui sont, consécutivement, associées à des problèmes de développement. Bien que certaines interventions (ex. diète restreinte en protéines, prise de médicaments, suppléments enzymatiques, suivi médical étroit) permettent, du moins partiellement, de prévenir l'apparition de complications neurologiques, ces jeunes demeurent néanmoins particulièrement à risque de présenter différentes atteintes neuro-développementales telles que des retards de développement, des déficits cognitifs et des difficultés d'apprentissage¹¹⁴. Par exemple, dans une étude réalisée par de la Parra et al. (2017), les enfants âgés de 0 à 6 ans suivis pour une phénylcétonurie et qui présentaient un taux sanguin de phénylalanine supérieur à 360 µmol/L présentait des résultats nettement moins élevés aux échelles développementales¹¹⁷. Chez ce type de patient, l'adhérence aux traitements et au suivi de la diète restreinte en protéines est particulièrement importante, car elle permet, du moins partiellement, de réduire les impacts cognitifs et développementaux^{114, 117}.

Facteurs psychosociaux

Sur le plan psychosocial, certains facteurs favorisent l'apparition de retards de développement chez les jeunes enfants. Par exemple, on note une vulnérabilité accrue chez les enfants provenant de milieux socio-économiques défavorisés¹¹⁸⁻¹²⁰ et chez les enfants de parents ayant immigré au cours des dernières années^{121, 122}. De plus, lorsque les parents ont un faible niveau d'éducation ou ont eu des difficultés d'apprentissage, ils ont davantage de chances d'avoir des enfants présentant des retards de développement^{119, 123}.

Les résultats de certaines études suggèrent que l'âge des parents constituerait aussi un facteur de risque. Par exemple, les parents âgés de 20 ans ou moins à la naissance de leur enfant

ou encore les parents âgés de 35 ans et plus sont plus susceptibles d'avoir des enfants présentant des difficultés développementales¹²⁴. Or, ces mêmes facteurs sont aussi considérés comme étant des facteurs de risque pour la prématurité et la présence d'une anomalie génétique chez les parents. Par conséquent, il est très difficile d'identifier si ces éléments constituent un facteur de risque direct au développement d'un retard de développement chez l'enfant ou si cette relation pourrait être médiée par d'autres comorbidités telles que la prématurité.

Bien entendu, la qualité du soutien et de la stimulation offerte par les parents à leur enfant constitue un facteur de risque ou de protection particulièrement important. D'après les études, les enfants qui ont été sous-stimulés ou négligés sont particulièrement à risque de présenter des difficultés développementales¹²⁵⁻¹²⁹. Lorsque les parents vivent un niveau de stress important ou présentent des difficultés d'adaptation à leur rôle de parents, il peut aussi être très difficile pour eux d'offrir à leurs enfants la stimulation adéquate pour promouvoir leur développement^{11, 130, 131}. Enfin, plusieurs études ont démontré que les enfants de parents qui présentent des problèmes de santé mentale (ex. dépression, troubles de l'humeur, troubles anxieux, schizophrénie, troubles de la personnalité) sont davantage à risque de présenter des retards de développement^{7, 132}.

En somme, il n'existe pas une cause unique aux retards de développement. D'ailleurs, dans la plupart des cas, il n'est pas possible d'isoler une cause spécifique expliquant les difficultés de l'enfant. Par contre, la combinaison de plusieurs facteurs de risque biopsychosociaux favorise l'apparition de retards développementaux chez les jeunes enfants. Tel que vous pourrez le constater au cours des prochaines pages, plusieurs des éléments mentionnés précédemment constituent aussi des facteurs de risque à l'apparition d'un TSA chez l'enfant.

Le trouble dans le spectre de l'autisme : Caractéristiques et facteurs de risque

Description de la prévalence et des caractéristiques des enfants présentant un trouble dans le spectre de l'autisme

D'après les études épidémiologiques, environ 1% des enfants présentent un TSA¹³³⁻¹³⁵. D'ailleurs, ce trouble serait environ 4 fois plus fréquent chez les garçons que chez les filles¹³⁶⁻¹³⁸. Il se manifeste par des difficultés persistantes dans la communication et dans la socialisation ainsi que par des intérêts restreints¹. De plus, ces enfants présentent souvent des réactions d'hypo ou hyperréactivité à des informations sensorielles, une rigidité face aux routines et aux transitions, ainsi que des mouvements répétitifs ou stéréotypés (ex. écholalie, phrases plaquées, alignement d'objets, explorations visuelles atypiques, etc.). Les enfants avec TSA présentent aussi souvent d'autres difficultés telles que des troubles du sommeil (40-80%)¹³⁹⁻¹⁴¹ et un risque 5 fois plus élevé que les enfants typiques de présenter une sélectivité alimentaire ou une crainte des nouveaux aliments¹⁴²⁻¹⁴⁴. En ce qui a trait au comportement, 25-87% des enfants avec TSA présentent des troubles de comportement tels qu'un TDAH, un trouble de régulation émotionnelle ou encore de l'agressivité¹⁴⁵⁻¹⁴⁹. Bien qu'aucune cause précise n'ait été déterminée pour expliquer l'apparition de manifestations d'un TSA chez certains enfants, différentes hypothèses ont été proposées et certains facteurs de risque ont été identifiés.

Facteurs prénataux et périnataux

Différents facteurs prénataux, périnataux et postnataux ont été proposés afin d'expliquer la prévalence du TSA. Par exemple, une méta-analyse effectuée par Wang et al. (2017) a permis d'identifier certains facteurs prénataux et postnataux qui semblent augmenter la probabilité

qu'un enfant ait un TSA¹⁵⁰. Durant la période prénatale, les facteurs associés à un risque accru de présenter un TSA étaient 1) être né d'une mère âgée de 35 ans ou plus, 2) avoir des parents caucasiens ou asiatiques, 3) antécédents d'hypertension gravidique ou de diabète gestationnel chez la mère, 4) niveau d'éducation élevé (universitaire) chez les parents, 5) et des hémorragies antepartum. Durant la période périnatale, les facteurs associés à un risque accru que l'enfant présente un TSA étaient 1) être né par césarienne, 2) être né prématurément, 3) parité de 4 enfants ou plus, 4) la prééclampsie et 5) la détresse fœtale. Enfin, durant la période postnatale, les facteurs de risque identifiés sont 1) un petit poids à la naissance, 2) une hémorragie postpartum, 3) être de sexe masculin, et 4) présenter des anomalies neurologiques¹⁵⁰. Ces résultats sont fort semblables à ce qui a été démontré par différents chercheurs. Par contre, d'autres facteurs qui n'ont pas été identifiés par Wang et al. (2017) se retrouvent plus fréquemment dans la population d'enfants présentant un TSA.

Tel que mentionné par Wang et al. (2017), les résultats de plusieurs études suggèrent que les parents âgés de 35 ans et plus seraient plus susceptibles d'avoir un enfant qui présenterait un TSA¹⁵⁰⁻¹⁵³. D'après les résultats d'une étude réalisée par Wu et al. (2017), le risque de TSA serait augmenté de 41% chez les mères plus âgées et de 55% chez les pères plus âgés¹⁵⁰. De plus, certaines études suggèrent qu'il y aurait une fréquence plus élevée d'autisme (OR : 1.22-2.62) lorsque les enfants de la fratrie seraient nés à moins de 24 mois d'intervalles¹⁵⁴⁻¹⁵⁶.

Durant la grossesse, certains facteurs semblent augmenter le risque de présenter un TSA. Par exemple, bien qu'il n'y ait pas de consensus à ce sujet, les résultats de certaines études suggèrent que les bébés nés d'une fécondation in vitro seraient plus susceptibles de présenter un TSA^{157, 158}. En effet, selon ces études, le risque serait augmenté d'environ 10%^{157, 158}. Toutefois, d'autres études ne confirment pas cette hypothèse et ne démontrent pas de relation significative

entre l'utilisation des techniques de procréation assistée et le risque d'avoir un enfant présentant un TSA¹⁵⁹⁻¹⁶¹. En outre, les résultats de certaines études suggèrent que la prise de certains antidépresseurs (ISRS) pourrait augmenter le risque que l'enfant présente un TSA (OR : 1.72-2.17)^{162, 163}. Enfin, les résultats de certaines études suggèrent que le risque serait augmenté lorsque les enfants auraient été exposés en prénatal à certains anticonvulsivants dont le valproate de sodium (acide valproïque)^{75, 164}.

Durant la période périnatale et néonatale, certains enfants semblent plus à risque de présenter un TSA. Par exemple, certaines études suggèrent que les bébés nés après une césarienne, ayant eu un petit poids à la naissance et une hyperbilirubinémie seraient surreprésentés chez les enfants ayant reçu ultérieurement un diagnostic de TSA¹⁶⁵⁻¹⁶⁹. Selon une étude réalisée par Joseph et al. (2017), le risque de TSA augmenterait en fonction de la diminution de l'âge gestationnel. Par exemple, chez les enfants nés à 23-24 semaines, le risque serait augmenté de 2.9 fois¹⁶⁵. Par contre, cette relation serait médiée par les complications prénatales et néonatales^{170, 171}. Donc, les enfants nés prématurément, mais qui auraient aussi eu plus de complications durant la période néonatale seraient plus vulnérables^{170, 171}.

Facteurs par exposition à des agents environnementaux

L'une des hypothèses qui est encore véhiculée à tort concerne la présence d'un lien possible entre la vaccination et l'apparition de manifestations de troubles du spectre de l'autisme. Étant donné que l'apparition plus précise des symptômes de TSA se fait souvent vers l'âge de 12-18 mois, il avait été suggéré que le mercure contenu dans les vaccins reçus par les enfants de cet âge pouvait causer l'autisme. Le vaccin pour la rougeole-rubéole-oreillons (RRO) avait d'ailleurs été accusé d'être responsable de l'autisme. Bien que cette hypothèse ait été

infirmée à de maintes reprises, cette crainte semble persister dans le temps^{172, 173}. Enfin, certaines études environnementales suggèrent que l'exposition à des taux élevés de métaux lourds (ex. mercure, plomb, zinc) durant la gestation ou durant les premières années de vie serait associée à un risque accru que l'enfant présente un TSA¹⁷⁴⁻¹⁷⁷.

Facteurs neurologiques

Certaines études suggèrent la présence d'une prévalence accrue de TSA chez les enfants présentant de l'épilepsie ou des spasmes infantiles. En effet, entre 11-39% des enfants présentant un TSA ont aussi de l'épilepsie^{93, 178-180}. Cette association serait plus forte chez des enfants qui auraient aussi une déficience intellectuelle^{178, 181-183}. Par contre, les mécanismes expliquant cette relation demeureraient inexpliqués^{181, 184, 185}.

Facteurs génétiques

Différentes conditions génétiques augmentent le risque de présenter un TSA. En effet, 10-27% des enfants présentant un TSA présentent une cause génétique sous-jacente. D'ailleurs, avec l'amélioration des connaissances, de plus en plus de causes génétiques sont connues^{25-29, 286}. Par exemple, une étude réalisée par Shen et al. (2010) a comparé le rendement diagnostique de différents tests génétiques chez des individus présentant un TSA. Des résultats anormaux ont été obtenus au caryotype dans 2.23% des cas, à la recherche du syndrome de l'X-fragile dans 0.46% des cas et au CGH dans 18.2% des cas¹⁸⁷. De plus, il est notamment bien démontré que le risque de développer des manifestations de TSA serait plus marqué lorsqu'un autre membre de la famille présente ce trouble. Le risque augmenterait en fonction de la proximité génétique des individus¹⁸⁸. Par exemple, les jumeaux monozygotes auraient approximativement deux fois

plus de chances de développer de l'autisme comparativement aux jumeaux dizygotes ou aux demi-frères/demi-sœurs^{188, 189}.

Certains syndromes génétiques plus connus tels que le syndrome de l'X-fragile, la sclérose tubéreuse et la neurofibromatose de type 1 sont aussi associés à un risque important de présenter un TSA. Par exemple, de 20 à 50% des enfants présentant un syndrome de l'X-fragile rencontrent aussi les critères diagnostiques d'un TSA¹⁹⁰ alors qu'environ 10.9%-29% des enfants présentant une neurofibromatose de type 1 reçoivent aussi un diagnostic de TSA¹⁹¹⁻¹⁹³. Chez les patients présentant une sclérose tubéreuse, de 25-55% des enfants présentent aussi un TSA¹⁹⁴. D'autres anomalies plus rares (ex. délétion 16p11.2) qui peuvent être détectées grâce à l'hybridation génomique comparée (CGH) augmentent le risque de TSA chez l'enfant, mais leur impact est souvent variable d'un individu à l'autre^{195, 196}.

Enfin, bien que la direction de ce lien ne soit pas encore claire, les résultats de certaines études révèlent que la prévalence de maladies métaboliques (erreurs innées du métabolisme) serait supérieure chez des enfants présentant un TSA¹⁹⁷⁻¹⁹⁹. Par exemple, dans une étude réalisée par Kiykim et al. (2016), 0.03% des enfants présentant un TSA avaient aussi une maladie métabolique sous-jacente telle que la phénylcétonurie, l'acidémie glutarique de type 1 ou l'homocystinurie¹⁹⁷. Bien que le lien entre ces maladies et le trouble dans le spectre de l'autisme ne soit pas bien compris, il est possible que la consanguinité souvent fréquente chez les patients présentant des maladies métaboliques innées explique, du moins partiellement, cette comorbidité¹⁹⁷⁻¹⁹⁹.

Facteurs psychosociaux

Certains facteurs sociodémographiques et psychosociaux semblent augmenter la susceptibilité de certains enfants de recevoir un diagnostic de TSA. Par contre, le mécanisme par lequel ces facteurs contribueraient au développement de manifestations autistiques n'est pas connu. Certaines études suggèrent que certains facteurs sociodémographiques tels que le revenu familial et l'éducation parentale auraient des impacts sur la prévalence de TSA. Par exemple, une étude de Bhasin & Schendel (2007) suggère qu'un revenu familial élevé et un niveau d'éducation élevé chez la mère seraient associés à un risque accru de TSA sans déficience intellectuelle chez l'enfant²⁰⁰. En outre, certaines études suggèrent qu'en comparaison avec des Caucasiens, les enfants d'autres origines (ex. hispaniques, afro-américains) et ceux dont les parents auraient immigré récemment dans le pays d'accueil seraient plus susceptibles de recevoir un diagnostic de TSA^{201, 202}. Par exemple, d'après une étude réalisée par Magnusson et al. (2012), les enfants de parents immigrants auraient 1.5 fois plus de chance d'avoir un diagnostic de TSA avec un faible niveau de fonctionnement adaptatif. Le risque serait aussi accru (OR : 2.3) lorsque les parents seraient originaires d'un pays défavorisé et lorsque l'immigration aurait eu lieu durant les mois précédant ou suivant la grossesse²⁰². Enfin, les parents ayant des antécédents de troubles psychiatriques (ex. schizophrénie, troubles de personnalité, dépression) seraient plus susceptibles d'avoir des enfants présentant aussi un TSA²⁰³⁻²⁰⁵.

Bref, autant pour le RGD que pour le TSA, il existe différents facteurs qui augmentent la vulnérabilité des enfants. Toutefois, il est très rare qu'on puisse identifier une cause précise expliquant l'ensemble de son profil. En effet, les troubles neuro-développementaux découlent habituellement de l'interaction entre les aspects biologiques, l'environnement et les facteurs

psychosociaux. Néanmoins, dans certaines circonstances, il est possible de détecter certaines particularités biologiques qui peuvent contribuer aux difficultés de l'enfant. Puisqu'il est parfois possible d'intervenir sur certains des facteurs de risque médicaux ou physiologiques, la poursuite d'investigations médicales est souvent souhaitable afin de préciser les causes sous-jacentes aux difficultés de l'enfant.

Démarche clinique et différents tests diagnostiques effectués chez les enfants avec RGD et TSA

Les diagnostics de RGD et de TSA peuvent être posés par un médecin ou par un psychologue. Toutefois, il est recommandé de procéder à des évaluations intégrant les perspectives de différents intervenants afin de bien préciser le fonctionnement et les besoins de l'enfant. En milieu hospitalier, les enfants présentant des difficultés développementales sont généralement évalués par une équipe multidisciplinaire. L'anamnèse ainsi que les examens médicaux sont effectués principalement par le médecin consultant. Le médecin utilise parfois certains questionnaires standardisés (ex. «Age and Stages Questionnaires») afin de préciser les difficultés développementales de l'enfant. Par la suite, au besoin, l'avis de différents professionnels est souvent sollicité. Le physiothérapeute et l'ergothérapeute évaluent les habiletés motrices ainsi que l'autonomie de l'enfant à l'aide de différentes tâches standardisées (ex. «Peabody Developmental Motor Scale», «Batterie d'évaluation Talbot»), ainsi que d'activités informelles. L'ergothérapeute utilise aussi différents outils et techniques d'observations afin de préciser le profil sensoriel de l'enfant (ex. «Profil Sensoriel de Winnie Dunn») ainsi que d'explorer les causes sous-jacentes aux difficultés alimentaires présentées par plusieurs enfants. Pour sa part, l'orthophoniste explore les habiletés de communication et de langage

(compréhension et expression). Celle-ci utilise généralement des outils standardisés tels que «l'Inventaire McArthur-Bates du développement de la communication», «l'échelle de vocabulaire en images de Peabody» ou «l'Évaluation clinique des fonctions langagières fondamentales»). Quant à lui, le psychologue procède à l'histoire développementale de l'enfant et peut effectuer des entrevues semi-structurées afin d'explorer la présence de manifestations de TSA (ex. Autism Diagnostic Interview). A l'aide de différentes tâches formelles et informelles, le psychologue évalue le niveau développemental de l'enfant (ex. «Bayley Scales of Infant and Toddler Development», «Mullen Scales of Early Learning», «Echelle d'intelligence de Wechsler pour la période préscolaire et primaire»), ainsi que le fonctionnement de l'enfant dans la vie quotidienne (ex. «Système d'évaluation du comportement adaptatif», «Echelles d'évaluation du comportement adaptatif de Vineland»). Lorsqu'il y a des soupçons de TSA chez l'enfant, le psychologue peut utiliser des outils standardisés tels que «l'Autism Diagnostic Observation Schedule» ou le «Childhood Autism Rating Scales». Enfin, le psychoéducateur peut aussi procéder à l'évaluation des manifestations du TSA ainsi qu'à l'observation des difficultés comportementales de l'enfant.

Lorsqu'un enfant présente un RGD ou un TSA, divers tests médicaux sont recommandés afin d'explorer les manifestations associées (surdité, etc.) et les causes sous-jacentes. Ces tests peuvent inclure notamment des tests audiologiques, des bilans sanguins généraux (ex. formule sanguine complète, ferritine), des tests neurologiques (ex. EEG, IRM) ainsi que certains tests complémentaires (ex. recherche de maladies métaboliques)²⁰⁶⁻²¹¹.

Chez les enfants présentant des troubles de développement tels que le RGD ou le TSA, des tests génétiques (voir tableau 1 pour une description des principaux tests utilisés en neuro-développement) sont souvent utilisés afin d'explorer les causes sous-jacentes. Certains tests

génétiques tels que le caryotype et la recherche du syndrome de l’X-fragile sont bien connus depuis plusieurs décennies. Le FISH (Fluorescent In Situ Hybridization) nécessite davantage de connaissances en génétique, car il est nécessaire de pouvoir associer les caractéristiques d’un patient avec un syndrome génétique particulier (ex. syndrome de Williams, syndrome de DiGeorge) pour pouvoir utiliser efficacement ce test. À la fin des années 2000, un nouveau test génétique a fait son apparition. Il s’agit de l’hybridation génomique comparée. Celle-ci est connue aussi sous les termes de CGH (comparative genomic hybridization), aCGH (array comparative genomic hybridization) ou CMA (chromosomal microarray). Avec ce test, l’ADN du patient est comparé avec un ADN contrôle afin d’identifier les pertes (délétions) ou gains (duplications) de matériel génétique^{101,207}. Différents types de résultats peuvent potentiellement être obtenus à l’aide du CGH dont, 1) un résultat normal : aucune anomalie n’a été détectée, 2) un résultat anormal expliquant les troubles de développement, 3) un résultat de signification clinique incertaine et 4) des découvertes fortuites, c’est-à-dire la découverte de facteurs de risque génétique à d’autres troubles de santé physique ou mentale. Rapidement, ce test est devenu un test de première ligne dans l’investigation des enfants présentant des troubles de développement. D’ailleurs, il est maintenant recommandé comme test de première ligne par la plupart des associations médicales nord-américaines^{101, 206-209, 211-213}.

Au cours des vingt dernières années, les tests génétiques sont devenus facilement accessibles et la plupart des tests communs (ex. caryotype, recherche du X-fragile, FISH, CGH) peuvent être prescrits par la plupart des médecins. En effet, ceux-ci ne sont plus l’apanage des généticiens et tout médecin rencontrant des enfants présentant des troubles de développement peut prescrire la plupart de ces tests. Par contre, ce n’est que récemment que des études ont commencé à être effectuées concernant l’utilisation des nouveaux tests génétiques tels que le

CGH par les pédiatres ainsi que sur leurs connaissances de ces tests. D'après les résultats de certaines études, il semble y avoir une sous-utilisation des tests génétiques chez les pédiatres malgré l'existence de lignes directrices sur l'utilisation des tests génétiques chez les enfants présentant un RGD/DI ou un TSA. Par exemple, une étude effectuée en 2014 par Mordaunt et al. (2014) auprès d'enfants australiens présentant un TSA a révélé que les médecins avaient prescrit un CGH chez 15.9% des patients, un caryotype chez 20% des enfants et la recherche du syndrome de l'X-fragile chez 23.9% des enfants²¹⁴. De plus, les résultats d'une étude réalisée par McKay et al. (2017) auprès de pédiatres n'oeuvrant pas dans un milieu médical universitaire a révélé que ceux-ci seraient à l'aise de prescrire un CGH à des enfants lorsque ceux-ci présentent une déficience intellectuelle (77%), un retard global de développement (71%), des malformations congénitales multiples (78%) ou des dysmorphies (74%). Toutefois, bien qu'ils prescriraient un CGH à un enfant présentant un TSA accompagné d'une déficience intellectuelle (79%), un grand nombre d'entre eux ne prescriraient pas de CGH à un enfant qui présenterait un TSA sans atteinte cognitive significative (48%)²¹⁵.

Par contre, certaines barrières dites internes, ou propres aux individus, semblent influencer la probabilité qu'un médecin prescrive un test génétique tel que le CGH à un enfant. Par exemple, dans une étude effectuée auprès de pédiatres américains²¹⁶, il a été démontré que seulement 55% des répondants connaissaient les lignes directrices concernant l'utilisation des tests génétiques. En outre, dans l'étude réalisée par McKay et al. (2017), 77% de ces pédiatres rapportaient avoir besoin d'aide pour interpréter les résultats du CGH²¹⁵. Le manque de connaissances et le faible sentiment de compétence des pédiatres concernant l'utilisation des tests génétiques peuvent les amener à référer les patients pertinents vers des services spécialisés en génétique²¹⁵⁻²¹⁹. Les résultats de certaines études suggèrent aussi que certains médecins

peuvent ne pas savoir comment parler du test et comment obtenir un consentement éclairé à un test complexe tel que le CGH^{215, 218}. En effet, dans un sondage en ligne effectué par Reiff et al. (2013) auprès de 51 répondants, les pédiatres rapportaient une certaine confusion concernant les informations qui devaient être transmises aux parents afin d'obtenir un consentement éclairé. Chez les répondants, 10% d'entre eux ne savaient pas du tout quelles informations il était nécessaire de donner aux parents. Seulement 59% des participants rapportaient qu'ils discutaient avec les parents du risque de découvertes fortuites alors que seulement 30% mentionnaient la possibilité qu'on découvre une non-paternité²¹⁸. Ces différentes études mettent en lumière l'importance d'augmenter les connaissances de ces médecins concernant les tests, l'obtention du consentement et la dissémination des lignes directrices.

Finalement, certaines barrières dites externes peuvent aussi contribuer à la prescription ou non de tests génétiques aux enfants présentant des troubles neuro-développementaux. En effet, selon les résultats de l'étude réalisée par Rutz et al. (2018), les médecins étaient réticents à prescrire un CGH à un enfant, car les tests génétiques n'étaient pas couverts par le système d'assurance-santé américain (71%), car les tests avaient un coût prohibitif (55%) et, car il y avait un long délai pour pouvoir être référé à des services spécialisés en génétique (74%)²¹⁶. Ces différentes barrières constituent certainement des défis au niveau de l'utilisation appropriée des nouveaux tests génétiques tels que le CGH en pédiatrie. Par contre, puisque les tests génétiques sont couverts par le régime d'assurance maladie publique du Québec, on peut s'interroger à savoir si les mêmes barrières sont présentes. En outre, puisque la majorité des tests génétiques peuvent être prescrits par la plupart des médecins québécois, il convient d'explorer l'utilisation de ces tests par les médecins du Québec ainsi que d'explorer leurs connaissances sur ces tests et les lignes directrices.

Attentes et perceptions des médecins concernant les impacts des tests génétiques

Au Québec, le CGH est devenu facilement accessible aux médecins à partir des années 2010-2011. Par contre, ce n'est que récemment que des études ont été effectuées afin d'explorer les perceptions des médecins concernant les bénéfices ou risques potentiels de ce test pour l'enfant et sa famille. Dans une étude réalisée par McKay et al. (2017), 85% des médecins ont rapporté que les résultats des tests génétiques permettraient de poser un diagnostic et d'aider les parents à prendre des décisions éclairées concernant le planning familial (76%)²¹⁵.

Lorsque les médecins sont questionnés sur les impacts positifs des tests génétiques tels que le CGH, des résultats variables sont rapportés d'une étude à l'autre. Par exemple, dans l'étude effectuée par McKay et al. (2017), seulement 45% des médecins pensaient que cela pourrait avoir un impact sur la prise en charge de ce patient. D'ailleurs, 93% des médecins ont mentionné que les résultats du CGH changeaient rarement la prise en charge. Lorsque cela avait des impacts, cela pouvait les amener à accompagner les parents dans la planification familiale (69%), guider le suivi médical lorsqu'une anomalie connue était découverte (58%), réduire les investigations (57%) et offrir du soutien au reste de la famille (56%)²¹⁵. D'un autre côté, certaines études ont aussi révélé que la prescription de tests génétiques permettait d'obtenir un diagnostic plus rapidement tout en réduisant significativement les coûts associés avec les différents tests médicaux. Par exemple, les résultats d'une étude réalisée par Geddes et al. (2017) auprès de médecins suivant des enfants présentant une condition cardiaque congénitale, la prescription de tests génétiques chez 77% des patients aurait permis d'établir un diagnostic génétique chez 36% d'entre eux ce qui aurait occasionné une réduction des coûts de 5105\$ par patient diagnostiqué²²⁰. De plus, d'après Coulter et al. (2011), lorsqu'un résultat anormal est découvert chez un enfant présentant un RGD, une DI ou un TSA, cela entraîne des changements

dans les soins médicaux offerts chez environ 54% des enfants et un changement d'environ 34% lorsque le résultat du test génétique était de signification clinique incertaine²²¹. Enfin, les résultats des tests génétiques peuvent aussi permettre de découvrir des facteurs de risque à d'autres maladies (ex. cancers pédiatriques) qui pourraient nécessiter une surveillance médicale accrue ou encore mener à des interventions précoces^{217, 222-224}.

Attentes et perceptions des parents concernant les impacts des tests génétiques

Chez les parents, ce n'est qu'au cours des dernières années que des études ont été effectuées afin d'explorer les attentes et perceptions des parents concernant les bénéfices potentiels des tests génétiques. Les résultats des études effectuées auprès de parents d'enfants avec TSA/retards de développement révèlent que ces parents souhaitaient souvent faire des tests génétiques pour identifier précocement les difficultés de l'enfant, déterminer la cause, guider le traitement, préciser le pronostic, connaître le risque pour les autres enfants et leur permettre de prendre des décisions éclairées en lien avec la planification familiale^{187, 225, 226}.

D'après les résultats des études, les parents rapporteraient plus d'impacts lorsque les résultats du CGH révélaient la présence d'un résultat clairement anormal ou d'une anomalie de signification clinique incertaine. D'ailleurs, selon les parents, un résultat anormal à un test génétique aurait davantage d'utilité clinique qu'un résultat de signification clinique incertaine²²⁷⁻²²⁹. En effet, ceci pourrait permettre notamment d'accéder à des services adaptés, de prendre des décisions éclairées concernant la décision d'avoir d'autres enfants et d'améliorer la prise en charge médicale²²⁷⁻²²⁹. Dans une étude réalisée par Reiff et al. (2015), des entrevues téléphoniques ont été effectuées avec 57 parents. La plupart des parents (60.8%) considérant que le CGH avait été utile pour l'enfant et sa famille. Lorsqu'un résultat anormal a été découvert,

59% des parents rapportaient que le résultat du test génétique avait été aidant pour l'enfant et 67% pour la famille. Lorsqu'un résultat de signification clinique incertaine était identifié, 58% ont rapporté que le résultat avait été aidant pour l'enfant et 47% pour la famille. Les thèmes soulevés suggérant l'utilité de ce test étaient a) l'accès à de meilleurs soins médicaux, b) la compréhension accrue des causes des difficultés de l'enfant, c) l'obtention d'informations pour les membres de la famille et d) l'avancement des connaissances. Par contre, certaines déceptions étaient rapportées notamment, car les résultats ne permettaient pas de savoir comment guérir l'enfant ou du moins améliorer son état et qu'ils n'avaient pas d'impact significatif sur la vie quotidienne²²⁸. Bien que les résultats clairement anormaux puissent être plus informatifs, les résultats de plusieurs études suggèrent que même les résultats de signification clinique incertaine pourraient avoir des bénéfices pour l'enfant et sa famille. En effet, même lorsqu'un résultat de signification clinique incertaine est découvert, plusieurs parents se disaient tout de même satisfaits d'avoir fait ce test, car ceci leur aurait permis d'obtenir des services médicaux de meilleure qualité, de mieux comprendre les difficultés de leur enfant tout en leur permettant d'obtenir du soutien de la part des conseillers en génétique^{225, 230, 231}. Enfin, chez certaines familles, l'obtention d'un diagnostic génétique permettrait d'améliorer la qualité de vie des membres de la famille. Par exemple, dans une étude réalisée par Lingen et al. (2016), lorsqu'un résultat anormal était découvert par le CGH chez leur enfant présentant un RGD/DI/TSA/malformations congénitales, les mères rapportaient nettement une meilleure qualité de vie que les mères chez qui les résultats des tests génétiques n'avaient pas été concluants²³².

Cependant, les résultats des tests génétiques peuvent avoir certains impacts négatifs, dont l'augmentation ou le maintien de l'incertitude ainsi que des changements dans les perceptions

du futur de cet enfant^{231, 233, 234}. Par exemple, Reiff et al. (2017) ont démontré que les parents d'enfants ayant eu un CGH en raison d'un TSA avaient des perceptions du futur différentes selon le type de résultat obtenu au CGH. Lorsque le résultat du CGH était anormal, ceci confirmait pour certains parents le diagnostic de TSA. En effet, pour certains parents, le résultat du test génétique était une preuve plus concrète que l'enfant avait un TSA comparativement aux observations comportementales qui sont effectuées pour poser un diagnostic clinique de TSA. De plus, lorsqu'un résultat clairement anormal ou de signification clinique incertaine était détecté, ceci confirmait aux parents la permanence de la condition de l'enfant notamment, car il ne serait pas possible de le guérir puisque « c'est dans son ADN ». Par contre, même si ces résultats confirmaient à ces parents que leur enfant continuerait à avoir un TSA et qu'il ne pourrait pas être complètement rétabli, ceci leur permettait aussi d'avoir des attentes plus réalistes par rapport à leur enfant²³³. Sur le plan psychologique, les résultats de certaines études suggèrent que certains parents vivraient une augmentation de leur anxiété en lien avec l'incertitude sur la signification des tests ou sur l'avenir, une augmentation de la culpabilité et une perte d'espoir^{231, 234, 235} alors que d'autres pourraient vivre un plus grand soulagement²²⁵. Par contre, la plupart des parents s'adapteraient à cette incertitude^{235, 236}. Sur le plan familial, les résultats de certaines études suggèrent que les résultats des tests génétiques pourraient amener les parents à percevoir leur enfant comme étant plus vulnérable ou moins compétent^{237, 238}. Les résultats pourraient parfois aussi nuire à l'établissement de l'attachement parent-enfant²³⁸. Enfin, chez les parents, l'impossibilité de pouvoir guérir l'enfant grâce aux résultats des tests génétiques peut aussi constituer une source importante de frustration et de déception pour les parents²²⁵. Bien qu'on puisse grandement aider ces enfants avec les interventions appropriées, les résultats des tests médicaux ne permettent pas de savoir comment guérir l'enfant. En effet,

étant donné la nature multifactorielle de ces troubles, il n'est pas possible pour l'instant d'identifier une molécule ou de proposer un traitement qui corrigerait les manifestations.

Limites observées dans la littérature

En somme, un nombre important d'enfants présentent des troubles du développement tels qu'un RGD ou un TSA. Chez cette population, différents tests médicaux dont des tests génétiques sont souvent prescrits pour identifier une cause sous-jacente. Des études ont récemment été effectuées concernant l'utilisation de ces tests par les médecins ainsi que sur leurs connaissances des lignes directrices. Ces études suggèrent fréquemment un manque de connaissance chez les pédiatres concernant les tests génétiques et les lignes directrices. Or, la plupart de ces études ayant été effectuées dans d'autres pays (ex. États-Unis) où le fonctionnement et l'accessibilité aux services de santé sont forts différents du système de santé québécois, ces résultats peuvent ne pas être applicables chez les pédiatres québécois. De plus, sur le plan pratique, afin de pouvoir offrir des soins de qualité aux enfants du Québec, il est capital d'explorer les connaissances des médecins québécois en lien avec ces mêmes tests. Ceci pourrait notamment nous aider à préciser les besoins des médecins en matière d'éducation et de formation continue tout en nous assurant que les tests soient utilisés en respectant les règles des bonnes pratiques.

Comme décrit précédemment, l'utilisation de plus en plus fréquente de certains tests génétiques tels que le CGH soulève aussi différents questionnements concernant les impacts potentiels de ceux-ci. En effet, ce test est devenu rapidement un test de routine avant même que des études n'aient été effectuées sur les impacts cliniques et personnels de ce test pour l'enfant, sa famille et le système de santé. D'ailleurs, lorsque le projet de recherche a été mis sur pieds,

les études sur les impacts des tests génétiques en pédiatrie étaient très rares. Or, comme démontré dans ce chapitre, la plupart des études ont été effectuées au cours des 5 dernières années. Bien que les résultats des études publiées sur ce sujet à ce jour suggèrent la présence de certains bénéfices notamment lorsqu'un résultat anormal est détecté, les connaissances sur les impacts de ces tests demeurent tout de même très limitées. D'ailleurs, peu d'études ont exploré les bénéfices et risques pour l'enfant et sa famille et la compréhension des parents des tests proposés. En outre, aucune étude n'a comparé les perspectives des médecins et des parents concernant les bénéfices et risques potentiels de ce test pour l'enfant et sa famille. De manière à mieux accompagner les familles québécoises avant, pendant et après la réalisation de tests génétiques, il est capital de mieux comprendre les perceptions des parents et des médecins québécois concernant ces tests.

Conclusion et idées principales de la thèse

Bref, les tests génétiques sont fréquemment utilisés chez les enfants présentant des troubles de développement. Par contre, aucune étude n'a exploré l'utilisation des tests génétiques, dont le CGH par les médecins québécois ainsi que leurs connaissances en lien avec la prescription de ces tests chez des enfants présentant un RGD ou un TSA. Puisque la qualité des services offerts aux enfants et aux familles est influencée par la maîtrise des tests par ces médecins, cette situation soulève la nécessité notamment de s'assurer que les médecins reçoivent un soutien et une formation appropriés avant d'utiliser ce type de tests. Chez les parents, des études récentes suggèrent la présence de certains bénéfices et risques consécutifs à l'utilisation des tests génétiques tels que le CGH. Or, de manière à améliorer la qualité des soins offerts, davantage d'études sont nécessaires concernant la compréhension des parents des tests

offerts, leurs attentes ainsi que sur les impacts qu'ont ces tests pour l'enfant et les membres de la famille.

Cette thèse comporte quatre études qui ont été réalisées auprès de pédiatres œuvrant auprès d'enfants présentant des troubles de développement ainsi que de parents d'enfants présentant ces troubles et chez qui des tests génétiques (ex. CGH) ont été effectués. Cette thèse a été créée afin de répondre aux objectifs de recherche suivants c'est-à-dire (1) décrire l'utilisation des tests génétiques par les pédiatres québécois ainsi que leurs connaissances des lignes directrices (article 1), (2) explorer les attentes et perceptions des pédiatres prescrivant des CGH à des enfants présentant un RGD ou un TSA (article 2), (3) étudier la compréhension des parents des tests génétiques offerts ainsi que leurs attentes face à ces tests (article 3) et (4) explorer les impacts des tests génétiques pour l'enfant et sa famille (article 4).

Comme il sera décrit dans le prochain chapitre, différentes méthodes de recherche (quantitatives et mixtes) ont été utilisées afin de répondre à ces divers objectifs. Par la suite, les résultats des études seront présentés sous la forme de quatre articles scientifiques. Enfin, cette thèse sera conclue par une discussion intégrative des conclusions de ces articles et par une réflexion concernant les éléments soulevés par ces résultats.

Tableau 1 : Description des principaux tests génétiques utilisés chez les enfants présentant des troubles de développement

Nom du test	Brève description	Rôles
Caryotype	Après un traitement chimique et de coloration, les chromosomes sont classés par paires, ordonnés des plus grands aux plus petits et photographiés sous microscopie.	Permet notamment de préciser le sexe d'un individu grâce aux chromosomes sexuels. Permet d'identifier certains syndromes génétiques causés par un chromosome supplémentaire ou manquant (ex. trisomie 21, syndrome de Klinefelter, syndrome de Turner)
Fluorescent in situ hybridization (FISH)	Utilisation d'une sonde fluorescente afin d'identifier si certaines sections de chromosomes sont manquantes ou en excédents.	Test souvent utilisé lorsqu'un syndrome particulier est soupçonné et que celui-ci se manifeste par une délétion ou une duplication (ex. Syndrome de DiGeorge, Syndrome de Williams-Beuren)
Hybridation génomique comparée (CGH, CMA, aCGH)	Comparaison de l'ADN du patient avec un ADN contrôle afin d'explorer si certaines régions chromosomiques sont absentes (délétions) ou en excédent (duplications)	Test qui permet d'identifier si des sections d'ADN sont manquantes ou excédentaires. Permet aussi de détecter des anomalies liées à d'autres problèmes de santé physique ou mentale.
X-fragile	Analyse de la séquence du gène FMR1 pour identifier une expansion du nombre de répétitions de triplets.	Permet d'identifier les personnes qui présentent une prémutation ou une mutation complète. Il permet d'identifier les patients présentant un syndrome du X-fragile, l'une des causes les plus importantes de la déficience intellectuelle ou du trouble dans le spectre de l'autisme.
Panels de gènes	Analyse de la séquence de l'ADN dans certains gènes liés à une condition particulière.	Permet d'identifier des mutations dans des gènes spécifiques associés à un syndrome particulier
Séquençage de l'exome (WES)	Séquençage de l'ADN pour les sections codant pour des protéines	Utilisé en recherche lorsqu'une cause génétique est fortement soupçonnée, mais que les résultats des tests génétiques précédents se sont avérés normaux
Séquençage du génome (WGS)	Séquençage de l'ensemble de l'ADN	Actuellement, rarement utilisé auprès de populations cliniques pédiatriques

CHAPITRE 2 : MÉTHODOLOGIE DE RECHERCHE

Dans le cadre de cette thèse, deux approches ont été utilisées : des méthodologies quantitatives et mixtes. Dans ce chapitre, les méthodes utilisées seront présentées et des précisions sur chaque étude seront offertes. Enfin, les méthodes utilisées afin de démontrer la validité et la fidélité des résultats seront présentées.

Méthodologie de recherche quantitative

Dans le cadre de la première étude, une approche quantitative a été utilisée. Ce type de méthode est particulièrement utile lorsqu'un grand nombre de participants est recruté et que les variables utilisées sont mesurables à l'aide de données numériques ou auxquelles des valeurs particulières peuvent être attribuées. L'utilisation d'une méthode quantitative permet aussi de procéder à des analyses statistiques (ex. analyses descriptives, régressions, analyses de variance, etc.). Différentes stratégies de collecte de données peuvent être employées (ex. questionnaires standardisés, sondages, études expérimentales ou quasi expérimentales), mais les méthodes sélectionnées doivent être déterminées en fonction du type de question de recherche²³⁹⁻²⁴¹. Dans les prochaines pages, plus de précisions seront présentées concernant l'utilisation de l'approche quantitative dans la première étude. Par contre, afin d'éviter les redondances, les lecteurs sont invités à consulter la section méthodologie de l'article 1 pour obtenir davantage d'informations sur la procédure de collecte et d'analyse de données.

Étude 1 : Étude sur l'utilisation et les connaissances des médecins sur les tests génétiques

Choix de la méthode : Cette première étude a été menée afin de décrire l'utilisation des tests génétiques par les pédiatres du Québec ainsi que d'explorer leurs connaissances de ces tests.

Afin de répondre à ces objectifs de recherche, une approche quantitative basée sur l'utilisation de questionnaires a été utilisée.

Différentes méthodes auraient pu être envisagées afin de répondre à la question de recherche (ex. questionnaire par téléphone ou par internet). Dans cette étude, il a été décidé d'envoyer le questionnaire par la poste, car ceci semblait être la méthode qui permettrait d'obtenir le meilleur taux de participation. Étant donné que l'on voulait recruter des médecins et que les coordonnées disponibles sur le site du « Collège des Médecins du Québec » (CMQ) sont des adresses postales, cela était le meilleur moyen de rejoindre le maximum de médecins éligibles. En effet, les adresses courriel des médecins ne sont pas disponibles sur le site du CMQ. Dans de telles circonstances, le recrutement par courriel n'aurait pas permis de contacter tous les participants potentiels. D'ailleurs, le taux de participation des médecins à des questionnaires en ligne se situe généralement à moins de 20%²⁴²⁻²⁴⁴. Or, le taux de participation auprès de cette même population se situe habituellement entre 25% et 35% lorsque le questionnaire est envoyé par la poste²⁴²⁻²⁴⁶. De plus, il est probable que la plupart des médecins n'auraient pas été facilement accessibles et disponibles pendant leurs heures de travail pour participer à des entrevues. En résumé, l'envoi d'un questionnaire par la poste semblait être la stratégie la plus efficace pour obtenir un échantillon représentatif tout en favorisant la participation d'un grand nombre de pédiatres.

Création du questionnaire : Un questionnaire a été créé afin d'explorer les connaissances des pédiatres. La première version du questionnaire a été créée par une étudiante en médecine lors de son stage d'initiation à la recherche, sur la base d'une révision de la littérature sur les éléments influençant l'utilisation de tests génétiques. La version initiale du questionnaire a été révisée par

des experts représentant différents domaines, c'est-à-dire un médecin généticien, deux neurologues pédiatriques, un pédiatre développementaliste et trois pédiatres généralistes. Un retour (« Debriefing ») a été effectué avec chaque expert pour obtenir leurs commentaires sur le questionnaire. Une attention particulière a été portée à l'identification des questions qui manquaient de clarté ou qui pourraient être interprétées de différentes manières. En se basant sur les commentaires des experts, une version définitive du questionnaire a été finalisée (voir l'annexe 3). Étant donné que l'objectif de cette étude était d'explorer les connaissances des médecins, il était capital que les questions soient revues par des experts en la matière. Par conséquent, contrairement aux autres études incluses dans cette thèse, aucun parent-partenaire n'a été impliqué dans la création de ce questionnaire ou dans la mise en place du protocole de recherche. La constitution du questionnaire est décrite avec plus de précision dans la section méthodologique de l'article.

Participants : Étant donné la taille restreinte de participants potentiels (N=651), tous les pédiatres du Québec dont les coordonnées étaient disponibles sur le site internet du « Collège des Médecins du Québec » ont été invités à participer à la recherche. Si une autre méthode de recherche (ex. entrevues) avait été utilisée, il aurait été nécessaire de sélectionner un sous-groupe de participants. Or, cet échantillon aurait probablement été moins représentatif de l'ensemble des pédiatres²³⁹⁻²⁴¹. Davantage d'informations sur les caractéristiques des participants sont disponibles dans l'article 1.

Procédure et analyse de données : Les questionnaires ont été envoyés aux médecins en décembre 2013. Une enveloppe de retour adressée et affranchie ainsi qu'une lettre d'introduction

expliquant la recherche ont été incluses à l'envoi (voir les annexes 1 et 3). Chaque questionnaire comportait un numéro d'identification permettant d'identifier les médecins ayant répondu aux différents envois. Les pédiatres n'ayant pas répondu au premier envoi ont reçu une lettre de rappel après quatre semaines et un autre rappel après huit semaines (voir l'annexe 2). Lors de ces rappels, une autre copie du questionnaire ainsi qu'une autre enveloppe de retour étaient aussi incluses. Enfin, comme il sera décrit dans l'article 1, différentes analyses descriptives (ex. fréquences, chi-carrés, etc.) ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS (version 24.0).

Méthodologie de recherche mixte

Dans le cadre des trois autres études incluses dans cette thèse, une méthodologie de recherche de type mixte a été utilisée. Ce type de méthode de recherche inclut la collecte de données quantitatives et qualitatives afin d'explorer une question ou une problématique qui ne pourrait être investiguée aussi bien avec une approche quantitative ou qualitative isolée^{241, 247}. En effet, la méthode de recherche mixte a été sélectionnée, car la combinaison de questions quantitatives et qualitatives permettait de mieux comprendre les enjeux vécus par les médecins et les parents. En outre, cette approche pragmatique permet d'obtenir une vision plus holistique et plus globale de la problématique^{241, 248}. Par contre, elle comporte aussi certains inconvénients dont la nécessité de recruter un plus grand nombre de participants ainsi qu'une complexification de l'analyse^{241, 247, 248}. Dans les prochaines pages, la mise en application de cette méthode dans les différentes études incluses dans cette thèse sera présentée.

Étude 2 : Exploration des attentes des pédiatres concernant les tests génétiques

Choix de la méthode : Dans cette étude, les principaux objectifs étaient d'explorer les attentes et perspectives des pédiatres lorsqu'ils prescrivent un CGH à un enfant présentant un RGD ou un TSA. De manière à explorer leurs perspectives concernant les tests génétiques, les pédiatres ont été invités à remplir un court questionnaire. Cette méthode a été sélectionnée, car elle semblait la plus efficace afin d'obtenir une bonne participation des médecins. En effet, puisque les médecins étaient invités à décrire leurs perceptions immédiatement après avoir prescrit ce test à un enfant en particulier, il était capital que la stratégie utilisée soit simple et rapide. Bien que les réponses des participants aient probablement été plus élaborées si des entrevues semi-structurées avaient été effectuées, il n'aurait pas été réaliste d'effectuer des entrevues exhaustives immédiatement après la prescription d'un test génétique. Dans ces circonstances, l'utilisation d'un court questionnaire semblait la stratégie la plus efficace pour atteindre les objectifs de la recherche.

Création du questionnaire : Comme il sera décrit dans l'article 2, un court questionnaire a été créé avec la collaboration de médecins et d'un parent-partenaire. Les questions ont été déterminées en fonction des arguments soulevés dans la littérature concernant les bénéfices et risques potentiels des tests génétiques en pédiatrie (voir annexe 4).

Participants : La plupart des enfants âgés de 0 à 5 ans qui consultent au CHU Sainte-Justine en raison d'une suspicion de trouble développemental sont référés à la clinique de développement. Ce service comporte différentes équipes dont la clinique des retards moteurs, la clinique des troubles complexes du développement et l'équipe de consultation en TSA. Les enfants qui y

sont référés sont rencontrés par un pédiatre, un infirmier coordonnateur ainsi que par différents professionnels (ex. psychologue, orthophoniste, ergothérapeute, physiothérapeute, psychoéducateur). Chez la plupart des enfants vus dans ce département, aucune cause n'était déterminée avant le début du processus d'investigation. Lors de la période de l'étude, 5 pédiatres et 2 résidents en médecine travaillaient dans cette clinique. Tous ces médecins et résidents ont accepté de participer à l'étude.

Procédure : La collecte de données a été effectuée entre novembre 2014 et mai 2015. Au cours de cette période, les pédiatres et résidents travaillant au sein de la clinique de développement ont été invités à remplir le questionnaire à chaque fois qu'ils prescrivaient un CGH à un enfant âgé de 0 à 5 ans consultant pour un RGD ou un TSA. Afin de rappeler au médecin de remplir le questionnaire ainsi que de réduire le temps requis pour le compléter, le questionnaire avait été préalablement agrafé à la requête de laboratoire. Après avoir rempli le questionnaire, les participants étaient invités à le déposer dans un panier disponible à la réception de la clinique de développement. Enfin, chaque fois qu'un questionnaire était rempli, le dossier médical de l'enfant a été revu afin d'obtenir certaines informations additionnelles (ex. données sociodémographiques, diagnostic de l'enfant, résultats des tests génétiques, etc.).

Analyses effectuées : Les analyses quantitatives ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS (version 24.0). Des valeurs numériques ont été attribuées aux réponses aux questions à choix multiples. Quant à elles, les réponses aux questions ouvertes ont aussi été transformées en données numériques afin que des analyses mixtes puissent être effectuées²⁴⁷. Pour ce faire, les réponses à ces questions ont été transcrites. Deux des auteurs (IT et AJ) ont relu

indépendamment les réponses aux 30 premiers questionnaires afin d'identifier les thèmes et les sous-thèmes. Par la suite, ces grilles de codification ont été comparées et chaque code a été défini avec précision afin d'assurer une codification homogène. Les divergences ont été discutées afin d'obtenir un consensus entre les deux codeurs. Lorsque la grille de codification a été développée clairement, les deux codeurs (IT et AJ) ont procédé à l'analyse indépendante de toutes les réponses aux questionnaires. Enfin, des analyses descriptives (ex. fréquences) ont été effectuées à l'aide des données numériques attribuées aux réponses aux questions aux choix multiples et aux questions ouvertes.

Étude 3 : Exploration de la compréhension et des attentes des parents concernant les tests génétiques

Choix de la méthode : Dans cette étude, deux objectifs principaux étaient ciblés, c'est-à-dire 1) d'explorer la compréhension des parents concernant les tests génétiques effectués chez leur enfant et 2) d'investiguer leurs attentes concernant les impacts possibles de ces tests pour l'enfant et sa famille. Afin de permettre à ceux-ci d'élaborer sur leurs perceptions et leur vécu en tant que parents d'enfants présentant des troubles développementaux, des entrevues téléphoniques ont été effectuées. Différents facteurs ont justifié l'utilisation d'entrevues téléphoniques plutôt qu'en personne. Par exemple, considérant les besoins importants de leurs enfants (ex. difficultés comportementales, besoin de différents services de réadaptation, etc.), il aurait été difficile pour plusieurs parents de venir à l'hôpital pour effectuer ces entrevues ou encore de réserver un moment en particulier pour effectuer les entrevues en personne. En faisant l'entrevue par téléphone, ceci permettait aux parents de choisir le moment qui leur convenait

pour l'entrevue. Au besoin, il était aussi possible d'interrompre l'entrevue et de la reprendre plus tard.

Considérant les limites reliées à l'utilisation des entrevues, il aurait été possible de procéder à l'envoi d'un questionnaire écrit. Par contre, plusieurs parents d'enfants présentant des troubles de développement ont des difficultés à lire et écrire ou ont une faible maîtrise du français. Par conséquent, si nous avons utilisé une approche par questionnaires, le taux de participation aurait possiblement été plus faible et nous aurions couru le risque d'avoir un échantillon biaisé (ex. parents plus éduqués, francophones, etc.) qui n'aurait peut-être pas été représentatif de l'ensemble des parents d'enfants avec RGD. Finalement, l'utilisation d'un questionnaire n'aurait pas permis aux parents d'exprimer leurs perspectives avec autant de profondeur et il n'aurait pas été possible d'obtenir davantage de précisions sur le vécu de ces parents.

Création du guide d'entrevue : Un guide d'entrevue semi-structuré a été créé à partir d'enjeux soulevés dans la littérature et d'éléments rapportés par les pédiatres lors de l'étude 2. Ce guide d'entrevue permet d'identifier des questions de base qui sont abordées avec chaque participant. Selon les éléments soulevés par les participants, des questions supplémentaires peuvent être ajoutées afin de préciser ces éléments²⁴⁵. Les différents collaborateurs impliqués dans ce projet de recherche (médecins et parent-partenaire) ont contribué à l'élaboration de ce guide de manière à ce que les différents enjeux possibles vécus par ces parents puissent être explorés. Tel que les lecteurs pourront le constater dans le guide d'entrevue disponible en annexe, ce guide comprenait à la fois des questions fermées et ouvertes. Les questions fermées permettaient d'obtenir des informations précises et factuelles (ex. degré d'accord avec différentes options,

données sociodémographiques). Quant à elles, les questions ouvertes permettaient d'explorer les opinions des parents ainsi que l'interprétation que les participants faisaient de leur expérience comme parents d'un enfant ayant un trouble de développement.

Participants : Les enfants âgés de 0 à 5 ans et qui présentent des troubles de développement sont généralement évalués par les équipes du neuro-développement, de la neurologie ou de la génétique médicale. Dans le cadre de l'évaluation, des tests génétiques, dont le CGH sont souvent prescrits afin de trouver la cause sous-jacente, comme recommandé par les associations professionnelles^{101, 206-209, 211-213}. Lorsqu'un CGH est effectué chez un enfant, les échantillons sont analysés au laboratoire de cytogénétique du CHU Sainte-Justine. Par conséquent, afin d'identifier les participants potentiels, les requêtes reçues à ce laboratoire ont été consultées. Les critères d'inclusion suivants ont été utilisés : 1) un CGH a été prescrit par un médecin travaillant au CHU Sainte-Justine dans les services de neuro-développement, de génétique ou de neurologie, 2) le CGH a été prescrit en raison d'un RGD ou d'un TSA, 3) le résultat du CGH n'est pas encore disponible ou n'a pas encore été communiqué aux parents et 4) les enfants sont âgés de 0 à 5 ans. Les enfants qui vivent en familles d'accueil ou adoptives ou dont les parents ne parlent pas le français ou l'anglais ont été exclus de cette étude. Enfin, les dossiers médicaux des enfants identifiés ont été consultés afin d'obtenir certaines informations (ex. diagnostic de l'enfant, données sociodémographiques) et de s'assurer qu'ils satisfont les critères d'inclusion.

Entre janvier et mai 2016, 201 CGH faits chez des enfants âgés de 0 à 5 ans ont été analysés dans notre établissement. Parmi ce groupe, 71 ont été exclus, car le CGH n'avait pas été prescrit en raison d'un RGD ou d'un TSA, 15 avaient été prescrits par des médecins travaillant hors de notre établissement, sept enfants vivaient en famille d'accueil et deux enfants

avaient des parents qui ne parlaient ni français ou anglais. Certaines familles satisfaisaient aussi à plus d'un critère d'exclusion. Par conséquent, un total de 112 enfants satisfait nos critères d'inclusion. Parmi ces 112 familles qui ont été contactées, 57 parents (43 mères et 14 pères) ont accepté de participer à la recherche. Pour 5 enfants, les deux parents ont accepté de participer et un couple avait deux enfants présentant des troubles de développement et qui avaient tous les deux eux un CGH entre janvier et mai 2016.

Procédure : Environ une semaine après le prélèvement sanguin, des informations concernant le projet de recherche (lettre d'introduction, dépliant, document explicatif) et les formulaires de consentement ont été envoyés aux parents des 112 enfants satisfaisant les critères d'inclusion. Environ une semaine plus tard, les parents ont été contactés par téléphone. Si les parents n'étaient pas à la maison, un message leur était laissé et ceux-ci étaient invités à nous contacter s'ils désiraient plus d'informations ou s'ils souhaitaient participer à la recherche.

Avant le début de l'entretien téléphonique, des informations concernant l'étude étaient à nouveau transmises aux parents et la personne faisant l'entretien téléphonique a répondu à leurs questions. Pour pouvoir participer à la recherche, les parents pouvaient soit signer le formulaire de consentement écrit et le retourner par la poste ou encore donner un consentement verbal. Étant donné que plusieurs parents d'enfant présentant des troubles de développement ont eux-mêmes des limites au niveau de la lecture en français, le comité d'éthique de la recherche nous a autorisés à utiliser un consentement verbal. Tel que décrit à l'annexe 8, celui-ci comportait les mêmes éléments que le consentement écrit afin de démontrer que le consentement était libre et éclairé. De plus, avec l'accord des parents, l'obtention du consentement verbal était enregistrée dans un fichier séparé de l'entrevue elle-même.

Après l'obtention du consentement, l'entrevue téléphonique a été effectuée. Il est à noter que les entrevues ont été effectuées par une étudiante à la maîtrise en conseil génétique qui était sous ma supervision, mais qui n'était pas impliquée dans les soins cliniques offerts à ces familles. Ceci permettait de réduire la possibilité que les parents acceptent de participer à la recherche en souhaitant ainsi obtenir davantage de services cliniques. Cette étudiante a été formée sur la technique d'entrevue semi-structurée ainsi que sur la manière de réagir face à certains propos ou réactions psychologiques des parents. Enfin, dans le cas où des parents auraient fait part de difficultés psychologiques importantes au cours de l'entrevue, ceux-ci ont été recontactés par moi. Un soutien téléphonique ponctuel leur a été offert et ils ont été référés vers des ressources communautaires (ex. CLSC, associations de parents, etc.).

Analyses effectuées : Dans cette étude, des analyses descriptives et des analyses de contenu ont été effectuées. Ces analyses sont semblables à celles effectuées dans l'étude 2. En effet, les données qualitatives ont été transformées en données quantitatives de manière à ce que ces deux types de données puissent être intégrés à la même base de données^{241, 248, 249}. Pour ce faire, les entrevues ont été transcrites. Les vingt premières entrevues ont été relues par deux personnes (IT et SG) afin d'identifier les thèmes et les sous-thèmes. L'objectif était principalement d'explorer si deux personnes ayant des perspectives différentes auraient codifié les entrevues de la même manière. Une troisième personne (AJ) a aussi relu certaines entrevues plus complexes afin de s'assurer de la validité et de la cohérence de la grille de codification. Lorsque la grille de codification a été approuvée par tous les codeurs et qu'un consensus a été établi concernant la signification des différents codes, deux des codeurs (IT et SG) ont procédé à la codification

indépendante des entrevues. Enfin, des analyses descriptives ont été effectuées pour décrire la fréquence de chaque thème et explorer les liens entre les différentes catégories^{241, 249, 250}.

Étude 4 : Exploration des perspectives des parents concernant les impacts des tests génétiques

Choix de la méthode : Cette dernière étude a été effectuée en vue d'explorer les attentes des parents concernant les bénéfices possibles des tests génétiques ainsi que de comprendre leurs perspectives par rapport aux impacts de ces mêmes tests pour l'enfant et les membres de sa famille. Tout comme dans les études 2 et 3, une méthodologie de recherche mixte a été utilisée afin d'explorer ces différents aspects.

Création du questionnaire : Un guide d'entrevue a été créé par les différents coauteurs de l'article incluant un parent-partenaire. Les questions abordées ont été déterminées par les arguments soulevés dans la littérature ainsi que par les résultats obtenus aux études 2 et 3 portant sur les attentes des pédiatres et des parents. Comme décrit à l'annexe 13, ce guide d'entrevue comportait des questions à choix multiples (ex. échelles de Likert, description de caractéristiques sociodémographiques, etc.) ainsi que des questions ouvertes portant sur leur compréhension des tests effectués, leurs attentes ainsi que les impacts qu'ont eu les tests génétiques pour l'enfant et sa famille.

Participants : Cette étude est une continuité de l'étude présentée préalablement sur les attentes des pédiatres lorsqu'ils prescrivaient un CGH à un enfant présentant un trouble développemental (voir l'étude 2). Lorsque les pédiatres ayant participé à l'étude 2 ont rempli le questionnaire après avoir prescrit un CGH à un enfant en particulier, les parents de ces enfants ont été invités

à participer à la présente étude. L'objectif de cette démarche était de pouvoir suivre l'impact du CGH sur ces enfants et leurs familles. Les parents ont été contactés environ 12 mois après que le prélèvement sanguin pour le CGH ait été effectué. Par contre, les parents ayant eu besoin d'un interprète lors du rendez-vous médical ainsi que les enfants qui vivent en familles d'accueil ou adoptives ont été exclus de cette étude.

Procédure : Les documents explicatifs concernant l'étude et les formulaires de consentement ont été envoyés aux parents (voir annexes 10 à 12). Environ deux semaines plus tard, les parents ont été contactés par téléphone afin de leur transmettre à nouveau les informations concernant ce projet de recherche. Tout comme dans l'étude 3, les personnes qui désiraient participer à l'étude pouvaient consentir en retournant les formulaires de consentement signés ou encore en donnant un consentement verbal. La même procédure de consentement verbal que celle utilisée dans l'étude 3 a été mise en place. Après l'obtention du consentement, les entrevues téléphoniques ont été effectuées. Celles-ci ont été effectuées par Venitia Langlois (VL) et Steffany Grondin (SG). Celles-ci étaient des assistantes de recherche sous ma supervision. Enfin, les dossiers médicaux des enfants ont été consultés afin d'obtenir des informations supplémentaires (ex. données sociodémographiques, diagnostic de l'enfant, résultats des tests génétiques, etc.).

Analyses effectuées : Les analyses quantitatives ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS (version 25. 0). Les réponses aux questions ouvertes ont été analysées par le biais d'analyses thématiques. Tout comme dans les études 2 et 3, les entrevues ont été transcrites. Par la suite, deux personnes (IT + VL) ont lu les vingt premières entrevues et identifié les thèmes sous-

jacents. Les thèmes et les sous-thèmes ont ensuite été définis rigoureusement. Des discussions ont eu lieu entre les deux personnes afin de s'assurer de l'obtention d'un consensus. Lorsqu'il y avait des divergences, une troisième personne (AJ) a été impliquée afin de clarifier et de préciser la définition de ces enjeux. Enfin, la grille de codification a été utilisée afin d'analyser l'ensemble des entrevues. En utilisant une méthode d'analyse mixte, les fréquences des thèmes rapportés par les parents ont été analysées.

Critères de qualité d'une recherche mixte

Validité des résultats

Tout comme dans le cas de la recherche quantitative, différents critères de validité et de fidélité existent afin de juger de la qualité scientifique des études de type mixte. Dans ce type de recherches, la validité consiste à déterminer si les conclusions et les résultats semblent adéquats et justes de la part du chercheur, des participants et des lecteurs^{239, 241, 245, 248-250}. Selon Creswell (2014), huit différentes stratégies existent afin d'explorer la validité des résultats tirés d'une méthode de recherche mixte : 1) procéder à la triangulation c'est-à-dire la mise en commun de résultats, de perspectives ou de données provenant de différentes sources afin d'explorer la convergence et la divergence; 2) présenter les résultats à des participants ou à des personnes vivant une problématique similaire afin d'explorer si les conclusions décrivent bien le vécu et les perceptions des participants; 3) utiliser des descriptions riches et des exemples afin de soutenir les résultats et interprétations, 4) clarifier les biais qui peuvent avoir influencé la collecte de données, l'analyse et l'interprétation; 5) présenter les résultats concordants et discordants ainsi que les perspectives différentes abordées par les participants; 6) s'impliquer auprès de personnes vivant des problématiques similaires à celles des participants afin d'avoir

une compréhension approfondie de leur vécu et pouvoir mettre ceci en lien avec les résultats des études; 7) demander à un pair non impliqué dans le projet de revoir les questions et conclusions afin d'explorer comment ceux-ci comprendraient ou réagiraient face à ce type de résultats et 8) demander à un auditeur externe, c'est-à-dire une personne qui n'est pas familière avec le sujet ou le projet de recherche, de lire le protocole de recherche, de consulter les outils ainsi que de discuter des conclusions des recherches.

Au cours de ces études doctorales, différentes approches ont été utilisées afin de démontrer la validité des résultats. Par exemple, une triangulation entre les résultats obtenus dans les études (études 2, 3, et 4) a été effectuée. Tel que les lecteurs pourront le constater, il existe une continuité et une répétition dans les thèmes et les perceptions rapportées par les médecins et les parents. Ceci tend à renforcer la validité des conclusions tirées de ces différentes études. De plus, afin de s'assurer que les résultats décrivaient bien les perceptions et le vécu des médecins, il a été demandé à quelques médecins de revoir les conclusions de l'étude 2 et un échange a eu lieu avec ceux-ci afin de revoir la signification ou l'interprétation qu'ils donnaient à ces résultats. Pour ce qui est des parents, un parent-partenaire a été impliqué tout au long du processus de recherche. Des échanges fréquents ont eu lieu avec celle-ci concernant sa compréhension et ses perceptions des conclusions des études effectuées auprès des parents.

Tel que vous pourrez le constater à la lecture des articles, une attention particulière a été portée à la validation des codes et des thèmes utilisés pour catégoriser le contenu des entrevues. En outre, plusieurs exemples et citations ont été utilisés afin de bien démontrer les thèmes principaux. La présentation de résultats convergents et divergents a aussi permis de mieux décrire la complexité du vécu des parents et des participants.

Sur le plan clinique, notre expérience substantielle auprès des enfants et des familles présentant des troubles de développement avec ou sans cause génétique ainsi qu'auprès des médecins œuvrant auprès de cette clientèle nous permet d'avoir une vision holistique du vécu des médecins et des parents. Puisque les résultats ressortant des entrevues et questionnaires effectués auprès des participants sont très similaires à ce qui est rapporté régulièrement dans le cadre de notre travail clinique, ceci renforce la validité des résultats et des conclusions tirées de ces études. Finalement, les échanges et discussions ayant eu lieu aux présentations effectuées dans le cadre de différents congrès suggèrent que les enjeux soulevés rejoignent aussi d'autres professionnels de la santé œuvrant dans d'autres établissements ou d'autres contextes cliniques.

Fidélité des résultats

En plus de s'assurer de la validité des résultats en recherche mixte, une attention particulière doit aussi être portée à la fidélité des résultats. Dans le cas de l'utilisation de méthodes mixtes, cet enjeu a trait principalement à la codification et à l'analyse du contenu qualitatif. Différentes techniques existent afin d'augmenter la fidélité des résultats des analyses qualitatives telles que 1) vérifier les transcriptions afin de s'assurer qu'il n'y a pas d'erreurs, 2) s'assurer que les définitions des codes demeurent identiques et stables tout au long du processus d'analyse, 3) être en contact régulièrement avec les autres codeurs afin d'explorer si les analyses demeurent cohérentes d'un codeur à l'autre et 4) demander à une autre personne de contrevérifier la codification de certaines entrevues^{241, 250}.

Afin de s'assurer de la fidélité des résultats, différentes stratégies ont été mises en place. Celles-ci visaient principalement à s'assurer que la codification était cohérente et constante d'un codeur à l'autre. Pour ce faire, chaque entrevue transcrite a été réécoutée afin de s'assurer qu'il

n'y avait pas d'erreurs significatives dans la transcription. Deux personnes (IT et VL) ont été principalement responsables d'effectuer la codification et de l'analyse des entrevues. Chaque fois qu'une dizaine d'entrevues étaient codifiées, une rencontre de suivi avait lieu afin de s'assurer que la codification était similaire et stable dans le temps. Occasionnellement, des communications par courriel ou par téléphone avaient lieu afin de préciser la signification ou la définition d'un thème. Enfin, l'une des collaboratrices (AJ) a relu certaines entrevues et a revu certaines codifications afin de s'assurer de la fiabilité de la méthode d'analyse ou lorsqu'il y avait des divergences.

Bref, cette thèse est constituée de quatre articles présentant les résultats des études effectuées auprès des pédiatres et des familles. Tel que pourront le constater les lecteurs, il existe une continuité dans les études présentées. En effet, les résultats des études précédentes contribuent à l'élaboration des méthodes mises en place dans les études subséquentes ainsi qu'au choix des questions abordées dans chaque étude. Dans les prochaines pages, ces quatre articles seront présentés. Ceux-ci seront suivis d'une discussion générale visant à intégrer les conclusions de ces études ainsi que d'approfondir la réflexion sur les enjeux soulevés par ces résultats.

**CHAPITRE 3: PAEDIATRICIANS UNDERUSE RECOMMENDED GENETIC TESTS
IN CHILDREN WITH GLOBAL DEVELOPMENTAL DELAY¹²**

¹ Tremblay, I., Janvier, A., & Laberge, A.M. (2018). Paeditricians underuse recommended genetic tests in children with global developmental delay. *Paediatrics & Child Health*, <https://doi.org/10.1093/pch/pxy033>.

² Article intégré à la thèse avec l'autorisation de l'éditeur de *Paediatrics and child Health* (Autorisation disponible en annexe)

Mise en contexte

Au cours des 15 dernières années, les tests génétiques sont devenus plus accessibles et certains tests génétiques plus précis tels que le FISH et l'hybridation génomique comparée (CGH) ont fait leur apparition. D'ailleurs, les dernières années ont été marquées par une démocratisation des tests génétiques. En effet, ceux-ci ne sont plus l'apanage des généticiens. Désormais, la plupart des tests génétiques peuvent aussi être prescrits par les médecins de famille, les pédiatres et les neurologues. Afin de guider les médecins dans l'investigation des enfants présentant des troubles de développement, différents guides de pratique et lignes directrices ont été publiés par plusieurs associations médicales. Par contre, aucune étude n'a été réalisée concernant la connaissance des pédiatres québécois des recommandations ainsi que de leur utilisation des tests génétiques. Par conséquent, cette étude a été menée afin de comprendre la démarche clinique des pédiatres québécois rencontrant des enfants présentant des troubles de développement ainsi que d'explorer les facteurs qui contribuent à leur processus décisionnel face à l'utilisation de tests génétiques.

Cette recherche a été mise sur pieds en collaboration avec Anne-Marie Laberge et Annie Janvier. Dre Laberge a eu une collaboration très significative au niveau de l'élaboration du protocole de recherche, de la création du questionnaire, de l'analyse des données ainsi que de la rédaction de l'article. Pour sa part, Dre Janvier a collaboré à l'élaboration du protocole de recherche ainsi qu'à la rédaction de l'article.

Abstract

OBJECTIVES: To assess paediatricians' use of genetic testing for children with global developmental delay (GDD).

STUDY DESIGN: We developed and piloted a questionnaire assessing the use of genetic tests in children with GDD and awareness of relevant guidelines. All practicing Quebec paediatricians were contacted. Paediatricians who did not evaluate children with GDD in their practice were excluded. Descriptive and statistical analyses were performed with SPSS.

RESULTS: Of 651 paediatricians, 225 answered (34.5%) and 141 were eligible. Only 31.9% were familiar with at least one guideline about genetic tests for the investigation of children with GDD, but 93.6% had ordered genetic testing for children with GDD (Fragile X testing (92.9%), karyotype (87.2%), and chromosomal microarray (63.8%). Based on vignettes, 20.6% of participants' would order genetic tests for isolated GDD and 95.0% for GDD with dysmorphic features and microcephaly. Only 56.7% ordered Fragile X testing for a girl with GDD and a known family history of Fragile X syndrome. Use of tests for isolated GDD was increased in the presence of maternal pregnancy, compared with the absence of pregnancy (44.7% and 27.7% respectively). More participants would order genetic tests for a child with GDD and fetal exposure to alcohol (69.5%) than isolated GDD (20.6%).

CONCLUSIONS: Even though paediatricians often order genetic testing for children with GDD, practices, and knowledge regarding testing are not optimal. As new and more complex genetic tests are developed, up-to-date training about the use of genetic tests for children with GDD needs to be integrated into the pediatrics residency program and continuous medical education.

Keywords: global developmental delay, genetic testing, chromosomal microarray, bioethics, clinical ethics, genetic testing, fragile X

Introduction

Global developmental delay (GDD) affects 1% of children aged 0-4 years in Canada¹. GDD is defined as a significant delay in at least two spheres of development, including language, motor development, socialization, and adaptive functioning. It can be associated with other conditions (e.g. epilepsy, autism spectrum disorder, etc.) or physical features (e.g. microcephaly, dysmorphic features, etc.)²⁻⁶. GDD is considered isolated when it is not associated with other conditions or physical features.

GDD is due to genetic causes in 17-47% of cases and to exogenous causes (teratogens, infections) in 18-44% of cases². Common genetic causes include chromosomal rearrangements and monogenic diseases. The evaluation of children with GDD is the topic of clinical practice guidelines in the U.S.²⁻⁶. It is thought that identifying the underlying genetic cause of the disease will improve clinical management through anticipatory guidance and better access to appropriate supportive services and enable parents to make informed reproductive decisions about future pregnancies⁷.

Recommendations about the use of genetic tests to investigate children with GDD have been issued by the American Academy of Pediatrics (AAP), the American Academy of Neurology (AAN), and the American College of Medical Genetics (ACMG) (Table 1)²⁻⁶. They are based on expert consensus, relying on available evidence on test diagnostic yields. All guidelines agree on the use of molecular testing for Fragile X syndrome (hereafter mentioned as “Fragile X testing”) as a first-line test. Karyotype was considered the first-line test for chromosomal anomalies in children with GDD but has been replaced by array comparative genomic hybridization (aCGH) in recent guidelines²⁻⁶. FISH for specific microdeletions were considered 2nd-tier tests and have also now been replaced by aCGH. First-line testing (Fragile

X testing and now aCGH) is the same for isolated and non-isolated GDD²⁻⁶. For other tests, guidelines vary in their recommendations: the AAN recommends Rett Syndrome testing when the clinical presentation is suggestive, and metabolic testing is considered 2nd-tier testing by the AAP and the AAN^{2,3}.

Despite available guidelines, there is little information about how such tests are used by providers, or about providers' knowledge of guidelines. In Quebec, karyotype and Fragile X testing have been available for many years, and aCGH started being widely available to pediatricians in 2011.

The goal of this study is to assess paediatricians' reported use of genetic tests for children with GDD and assess paediatricians' knowledge of clinical practice guidelines about genetic testing for children with GDD.

Methods

Participants:

All paediatricians (N=651) in the province of Quebec (Canada) were invited to participate by mail. Names and addresses were obtained from publicly available contact information on the Collège des Médecins du Québec website. Paediatricians who reported not evaluating children with GDD as part of their practice were excluded.

Questionnaire:

The questionnaire was developed based on a review of professional guidelines on genetic tests in children with GDD. The first version of the questionnaire was pilot-tested by one medical geneticist, two paediatric neurologists, one paediatrician specialized in

neurodevelopment and three general paediatricians. Cognitive debriefing was done with each pilot-tester. Based on piloting and feedback, the questionnaire was finalized. It contains 42 questions: 11 on demographic information, 6 on participants' use of genetic tests, 2 on participants' perception of the utility of test results, 17 on 8 clinical vignettes, 2 on the impact of patients' characteristics on test use, and 4 on awareness and use of guidelines. It also included a short description of aCGH. Questions were multiple-choice questions, except for questions on the utility of test results and impact of patients' characteristics for which we used 6-point Likert scales, to avoid neutral results. An option to write-in short answers was offered where appropriate. Vignettes were used to explore participants' decision-making processes. They illustrate common clinical situations for which there are clear recommendations about testing, as well as situations for which recommendations are unclear. We also included vignettes on non-genetic causes (fetal exposure to alcohol) and contextual or psychosocial factors (parental anxiety, maternal pregnancy) to assess whether test use was influenced by factors that are not suggestive of a genetic etiology. All vignettes were followed by the same questions about the use of genetic tests, proposing the same list of genetic tests (table 2). Finally, participants were asked to rate the importance of specific clinical characteristics on their decision to order a genetic test for a child with GDD using a 6-point Likert scale (from 0 "not important" to 5 "very important"), without a specific clinical situation in mind. For ease of presentation, some categories were combined (1-2 and 3-4) (figure 1).

Protocol:

This study was approved by the CHU Sainte-Justine Research Ethics Committee. Data collection was performed between December 2013 and March 2014. The survey was sent to all

eligible physicians in December 2013 by mail with a pre-addressed and pre-stamped return envelope, with an introduction letter explaining the study. Each survey had an identification number to keep track of responses. Non-responders received two mailed reminders at 4-week intervals. Survey responses were anonymized.

Analyses:

Statistical analyses were performed using SPSS version 24.0. Descriptive analyses were performed for all variables. Where appropriate, results were compared by age group, gender, and practice setting using chi-square tests. For vignettes, the vignette on isolated GDD was used as the baseline for comparison with results for other vignettes, using chi-square tests to compare two proportions. Chi-square tests for independence were done to compare answers to questions with categorical variables (Likert scales) across gender, age groups, subspecialty (developmental pediatrics) and practice setting. Gender distribution and age groups were compared to publicly available demographic data from the Association des Pédiatres du Québec⁸.

Results

225 questionnaires were returned, for a response rate of 34.5%. However, 84 questionnaires were excluded because participants did not see children with GDD. A total of 141 participants satisfied eligibility criteria, for a response rate of 29% (141/483) after exclusions.

Participants' characteristics

Of 141 participants, 42% were men. Participants ranged in age from 30-39 (14.9%) to 40-49 (27.0%), 50-59 (26.2%), and over 60 (29.8%). They were general paediatricians (91.5%) or developmental paediatricians (8.5%). 45.4% practiced in an academic center. Average years of experience were 21.2 years (SD 11.9). Compared to all Quebec pediatricians, gender distribution was not significantly different ($p = 0.09$)⁸. The average age of Quebec pediatricians was 50 years old⁸, compared to our sample where 55% of respondents were over 50.

Reported use of genetic tests for children with GDD

The majority of participants (93.6%) reported having used genetic tests for children with GDD. Karyotype (92.9%), Fragile X testing (87.2%) and FISH (68.1%) for specific microdeletion syndromes (e.g. DiGeorge/VCF syndrome, Williams syndrome, etc.) were the three tests most frequently used. In addition, 35.5% reported having used molecular tests to look for specific genetic conditions, such as Rett syndrome. Most (63.8%) had used aCGH at least once, and 88.7% had heard of aCGH.

When asked how they would use aCGH, 68.1% participants would order it for children with GDD and dysmorphic features, 28.4% would order aCGH for all children with GDD and 34.0% for a child with a family history of developmental delay.

When asked what motivates their use of genetic tests for children with GDD, participants reported that genetic testing helped clarify patients' diagnosis (97%) and prognosis (96%), improved ability to provide reproductive genetic counseling (94%), increased access to rehabilitation services (84%), and decreased the number of subsequent medical investigations

(71%). Gender, age, subspecialty (developmental pediatrics), and practice setting were not associated with participants' answers.

Reported use of genetic tests for GDD in different clinical scenarios

Participants were asked about their use of genetic tests using eight vignettes describing clinical scenarios of children with GDD (Table 2). Only 20.6% would order genetic tests for isolated GDD, even though guidelines recommend karyotype and/or aCGH and fragile X testing in all cases of GDD. Participants were more likely to order genetic tests when additional features were present, such as microcephaly/dysmorphic features, associated neurological conditions, or a family history of fragile X syndrome. For a child with GDD with dysmorphic features and microcephaly, 5% of participants would not order a genetic test. Only 56.7% ordered Fragile X testing for a girl with GDD with a known family history of Fragile X syndrome in her maternal cousin. Use of tests for a child with isolated GDD was significantly higher in the presence of maternal pregnancy ($p<0.0001$), but not parental anxiety ($p=0.16$). Participants order significantly more genetic tests for a child with GDD and a history of fetal exposure to alcohol than in the case of isolated GDD ($p<0.0001$). Gender, subspecialty (developmental pediatrics), age, and practice setting were not associated with participants' answers.

Clinical characteristics influencing the decision to order a genetic test

Based on average scores on the Likert scale, the three most important factors identified by participants were, in order of importance, parental consanguinity, microcephaly, abnormal neurological exam (Figure 1). Demographic factors were not associated with participants' answers.

Knowledge of guidelines about the use of genetic tests for children with GDD

Only 31.9% of participants knew of at least one guideline. The AAP recommendations were the most well-known: 27% were familiar with AAP recommendations². Only 7.1% were familiar with the ACMG guideline on Fragile X syndrome⁴, and 2.8% were familiar with the ACMG guideline on cytogenetic tests⁵. Only 6.4% were familiar with the AAN recommendations³. Developmental paediatricians were significantly more familiar with at least one guideline than general paediatricians ($p=0.001$). Developmental paediatricians were also more likely to be familiar with the ACMG guideline on Fragile X syndrome ($p=0.014$) and the ACMG guideline on cytogenetic tests ($p<0.001$)^{4,5}.

Discussion

Paediatricians tended not to order genetic tests for all children with GDD, despite recommendations. This was especially true in the case of isolated GDD. Karyotype, Fragile X testing and aCGH are, as expected, the most frequently used genetic tests in children with GDD but are not used as often as would be expected based on guidelines (table 2)^{2,6}. Only 56.7% ordered Fragile X testing for a girl with GDD with a known family history of Fragile X syndrome. Recommendations for Fragile X testing are not based on gender: Fragile X syndrome can be as severe in girls, even though penetrance is not as high. It is the vignette with the highest use of Fragile X testing, but we expected a much higher use of Fragile X testing since the likelihood of the diagnosis is high. In the case of fetal exposure to alcohol, participants ordered genetic tests, presumably to rule out an underlying genetic cause. Still, we were surprised to observe that the use of genetic tests was over 3 times higher than for isolated GDD: we would

have expected the use of genetic tests to be equal or lower than for isolated GDD with no risk factors.

Pediatricians' use of tests was influenced by external factors, such as maternal pregnancy. It is understandable to pursue testing in this situation, but this suggests that children with GDD who are seen while their mother is pregnant may have better access to recommended genetic tests.

Paediatricians lacked knowledge of available guidelines. Less than a third of the participants were familiar with AAP guidelines², even though it was the guideline with which participants were most familiar. Paediatricians may prefer to refer children with GDD to a developmental pediatrician, geneticist or neurologist for specialized assessment, instead of ordering genetic tests themselves^{10, 11}. In that case, if access to these specialists is limited, children with GDD remain underinvestigated for genetic causes of their GDD.

A similar study with American paediatricians found that 98% initiated a diagnostic workup for GDD in an average year, but that 74% would refer to a specialist without testing¹². Only 11% ordered a genetic test themselves (aCGH, karyotype or targeted DNA testing), compared to 93.6% who ordered genetic tests in our study. Amongst those who did, reported use of karyotype, aCGH and other DNA-based tests were lower than in our study (39%, 19%, and 4% respectively). One possible explanation is that American paediatricians have better access to specialists and are therefore more likely to refer without testing, but only 5% reported referring to a geneticist. This suggests that similarly to our study, children with GDD in the USA are under-investigated for genetic causes of GDD.

Guidelines issued may not be well disseminated to paediatricians, especially if issued by other specialties (e.g. neurologists, geneticists). Even when physicians are familiar with

guidelines, their adherence is influenced by internal barriers, including lack of agreement with recommendations, lack of self-efficacy (confidence in the ability to carry out recommendations), and lack of motivation^{13, 16}. These are known barriers to the provision of genetic services by providers in general and pediatricians in particular^{9, 17}. In our study, we confirmed a lack of awareness of guidelines. Other barriers are certainly present, including external barriers, such as time constraints and lack of resources, etc.,^{13-16, 18}.

Recent reviews reinforce the importance of genetic testing in children with GDD¹⁹⁻²³. Part of genetic test underuse may be attributable to slow adoption of recommendations, but current recommendations have been available for over 5 years, emphasizing that physicians are slow to change their behavior. Lack of (perceived) competence is a major issue, as genetic tests move into the genomic era^{24, 25}. Ability to communicate genetic test results is becoming increasingly important for pediatricians since many genetic conditions have a childhood onset²⁶.

The democratization of genetic tests has facilitated access to specialized tests such as aCGH for children with GDD²⁷⁻³⁰. However, before using these tests, physicians need to have sufficient knowledge and expertise to provide appropriate counseling and interpret test results^{11, 31}. It is increasingly clear that training about genetic test use should be part of the medical school curriculum¹⁸. There is a need for continuing medical education on the use of genetic tests³²⁻³⁴. Quality improvement efforts may be an effective way to improve adherence to recommendations³⁵.

The main limitation of this study is its response rate. Physicians are notoriously difficult to survey, and it was difficult for us to target specifically paediatricians who see children with GDD. We sent surveys to all paediatricians in the province, so we expect a proportion of non-responders to have self-selected out because this topic was not of interest to them. For this

reason, we expect that our observed response rate after exclusions (141/483, 29%) is an underestimate of the response rate of eligible paediatricians. A study of paediatricians and their use of genetic services obtained a similar response rate (29%)⁹. Also, our participants are similar to Quebec paediatricians in general.

In summary, paediatricians underuse recommended genetic tests for children with GDD. As new and more complex genetic tests are developed, we suggest that up-to-date training about the use of genetic tests for children with GDD be integrated at all levels of training, from paediatrics residency curriculum to continuous medical education activities, to ensure that paediatricians in practice are knowledgeable about indications for testing, pre-test counseling, and appropriate interpretation and management of results.

Acknowledgments

Isabelle Tremblay has received funding from the CHU Sainte-Justine, the Faculty of Medicine of the University of Montreal and the Fondation du Grand Défi Pierre Lavoie for her current doctoral training. AM Laberge has received funding from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) for this work. We would also like to thank Marie-Christine Haché for her contribution to the development and piloting of the questionnaire.

*References*³

1. Cossette L, Duclos E. Statistics Canada. *A Profile of Disability in Canada*, 2001. Available at <http://www.statcan.gc.ca/pub/89-577-x/89-577-x2001001-eng.pdf>²⁵¹
2. Moeschler JB, Shevell M, American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. *Pediatrics* 2006; 117: 2304-16.²⁰⁸
3. Shevell M, Ashwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D et al. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2003; 60: 367-80.²¹¹
4. Sherman S, Pletcher BA, Driscoll DA. Fragile X syndrome: diagnostic and carrier testing. *Genet Med* 2005; 7: 584-7.²¹⁰
5. Shaffer LG, American College of Medical Genetics Professional Practice and Guidelines Committee. American College of Medical Genetics guideline on the cytogenetic evaluation of the individual with developmental delay or mental retardation. *Genet Med* 2005; 7: 650-4.²⁰⁹
6. Manning M, Hudgins L. ACMG Practice Guidelines: Use of array-based technology in the practice of medical genetics. *Genet Med* 2007; 9: 650-3.²⁰⁷
7. Burke W, Zimmern RL, Kroese M. Defining purpose: a key step in genetic test evaluation. *Genet Med* 2007; 9: 675-81.²⁵²

³ Les nombres placés en exposants à la fin de la référence correspondent à leurs places dans les références bibliographiques intégrées à la fin de la thèse.

8. Association des Pédiatres du Québec - Fédération des médecins spécialistes du Québec <https://www.fmsq.org/fr/la-fmsq/organisation/associations/association-des-pediatres-du-quebec>. Using data from 2015 (website accessed on November 10th 2015).²⁵³
9. Rinke ML, Mikat-Stevens N, Saul R, Driscoll A, Healy J, Tarini BA. Genetic services and attitudes in primary care pediatrics. *Am J Med Genet A* 2014; 164A: 449-55.
10. Committee on genetics. Molecular genetic testing in pediatric practice: A subject review. *Pediatrics* 2000; 106: 1494-1497. ²⁵⁵
11. Ross LF, Saal HM, David KL, Anderson RR, American Academy of Pediatrics, American College of Medical Genetics. Technical report: ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Genet Med* 2013; 15: 234-245. ²⁵⁶
12. Tarini BA, Zikmund-Fisher BJ, Saal HM, Edmondson L, Uhlmann WR. Primary Care Providers' Initial Evaluation of Children with Global Developmental Delay: A Clinical Vignette Study. *J Pediatr* 2015; 167: 1404-8.e1. ²⁵⁷
13. Burgers JS, Grol RPTM, Zaat JOM, Spies TH, van der Bij AK, Mookink HGA. Characteristics of effective clinical guidelines for general practice. *Br J Gen Pract* 2003; 53:15-19. ²⁵⁸
14. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, Rubin HR. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999; 282:1458-65. ²⁵⁹
15. Foy R, MacLennan G, Grimshaw J, Penney G, Campbell M, Grol R. Attributes of clinical recommendations that influence change in practice following audit and feedback. *J Clin Epid* 2002; 55: 717-722. ²⁶⁰

16. Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, in't Veld C, Rutten G, Mokkink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *BMJ* 1998; 317: 858-861. ²⁶¹
17. Mikat-Stevens NA, Larson IA, Tarini BA. Primary-care providers' perceived barriers to integration of genetics services: a systematic review of the literature. *Genet Med* 2015 17: 169-76. ²⁶²
18. Scott SD, Grimshaw J, Klassen TP, Nettel-Aguirre A, Johnson DW. Understanding implementation processes of clinical pathways and clinical practice guidelines in pediatric contexts: a study protocol. *Implementation science* 2011; 6: 133. ²⁶³
19. Van Karnebeek CDM, Jansweijer MCE, Leenders AGE, Offringa M, Hennekam RCM. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 6-23. ²⁶⁴
20. Moeschler JB. Genetic evaluation of intellectual disabilities. *Semin Pediatr Neurol* 2008; 15: 2-9. ²³
21. Michelson DJ, Shevell MI, Sherr MH, Moeschler JB, Gropman AL, Ashwal S. Evidence report: Genetic and metabolic testing on children with global developmental delay, Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of neurology and the practice committee of the child neurology society. *Neurology* 2011; 77: 1629-1635. ²¹³
22. Flore LA, Milunski JM. Updates in the genetic evaluation of the child with global developmental delay or intellectual disability. *Sem Ped Neurol* 2012; 19: 173-180. ²¹²

23. Moeschler JB, Shevell M, and Committee on Genetics. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics* 2014; e903-e918. ¹⁰¹
24. Bowdin S, Gilbert A, Bedoukian E, Carew C, Adam MP, Belmont J, et al. Recommendations for the integration of genomics into clinical practice. *Genet Med* 2016; 18: 1075-1084. ²⁶⁵
25. Manolio TA, Chisholm RL, Ozenberger B, Roden DM, Williams MS, Wilson R, et al. Implementing genomic medicine in the clinic: the future is here. *Genet Med* 2013; 15: 258-67. ²⁶⁶
26. Rosas-Blum E, Shirsat P, Leiner M. Communicating genetic information: A difficult challenge for future pediatricians. *BMC Medical education* 2007; 7: 17. ²⁶⁷
27. Manning M, Hudgins L. Professional practice and guidelines Committee. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics provide for detection of chromosomal abnormalities. *Genet Med* 2010; 12: 742-745. ²⁶⁸
28. Dawson AJ, Riordan D, Tomiuk M, Konkin D, Anderson T, Bocangel P et al. Cytogenetic microarrays in Manitoba patients with developmental delay. *Clin Genet* 2009; 75: 498-500. ¹⁸
29. Saam J, Gudgeon J, Aston E, Brothman AR. How physicians use array comparative genomic hybridization in results to guide patient management in children with developmental delay. *Genet Med* 2008; 10: 181-186. ²²⁴
30. Shur N, Gunn S, Feit L, Oh AK, Yatchmink Y, Abuelo D. The role of new genetic technology in investigating autism and developmental delay. *Medicine & Health/Rhode Island* 2011; 94: 134-137. ³¹⁷

31. Reiff M, Ross K, Mulchandani S, Propert KJ, Pyeritz RE, Spinner NB, Bernhardt BA. Physicians' perspectives on the uncertainties and implications of chromosomal microarray testing of children and families. *Clin Genet* 2013; 83: 23-30.²¹⁸
32. Desale M, Worden LT, Cohen JS, Floet AMW, Hoon AH. Diagnostic evaluation in children with developmental delay: A cautionary tale for genetic testing. *Clin Pediatr* 2012; 51: 1208-1210.²⁰
33. Dumont-Driscoll M. Genetics and the general pediatrician: Where do we belong in this exploding field of medicine? *Curr Probl Pediatr* 2002; 32: 1-28.²⁶⁹
34. Houwink EJ, van Luijk SJ, Henneman L, van der Vleuten C, Jan Dinant G, Cornel MC. Genetic educational needs and the role of genetics in primary care: a focus group study with multiple perspectives. *BMC Fam Pract* 2011; 12: 5.²⁷⁰
35. Rinke ML, Driscoll A, Mikat-Stevens N, Healy J, Colantuoni E, Elias AF et al. A Quality Improvement Collaborative to Improve Pediatric Primary Care Genetic Services. *Pediatrics* 2016; 137: e20143874.²⁷¹

Table 1: Summary of recommended genetic investigations for children with global developmental delay: guidelines available at the time of the study (2013-2014)

Test	AAP ²	AAN ^{3*}	ACMG ⁴⁻⁶
Year	2006	2003	2005-2007
Karyotype	Yes*	Yes	Yes ⁵
aCGH	--*	--*	Yes ⁶
FISH for specific region	--	--	If suspected ⁵
Fragile X testing	Yes	Yes	Yes ⁴
Other single gene tests or gene panels		Testing for Rett syndrome may be considered in girls with moderate to severe GDD --	--
Metabolic tests	As the second tier, after karyotype and Fragile X testing	Not as the first tier	--

AAP: American Academy of Pediatrics; AAN: American Academy of Neurology; ACMG: American College of Medical Genetics; aCGH: array comparative genomic hybridization; FISH: fluorescence in situ hybridization; GDD: global developmental delay.

*An evidence report was issued by the AAN in 2011 on genetic and metabolic testing on children with global developmental delay, focusing on the evidence of diagnostic yield of genetic tests, including aCGH. No formal recommendations were made in this evidence report, but the authors concluded that diagnostic yield should be considered in the choice of tests. This report was also endorsed by the AAP

Table 2: Participants' decision to order genetic tests based on clinical vignettes of children with global developmental delay (GDD) (n=141). All columns indicate the number and proportion of participants who ordered the test(s) (n (%)).

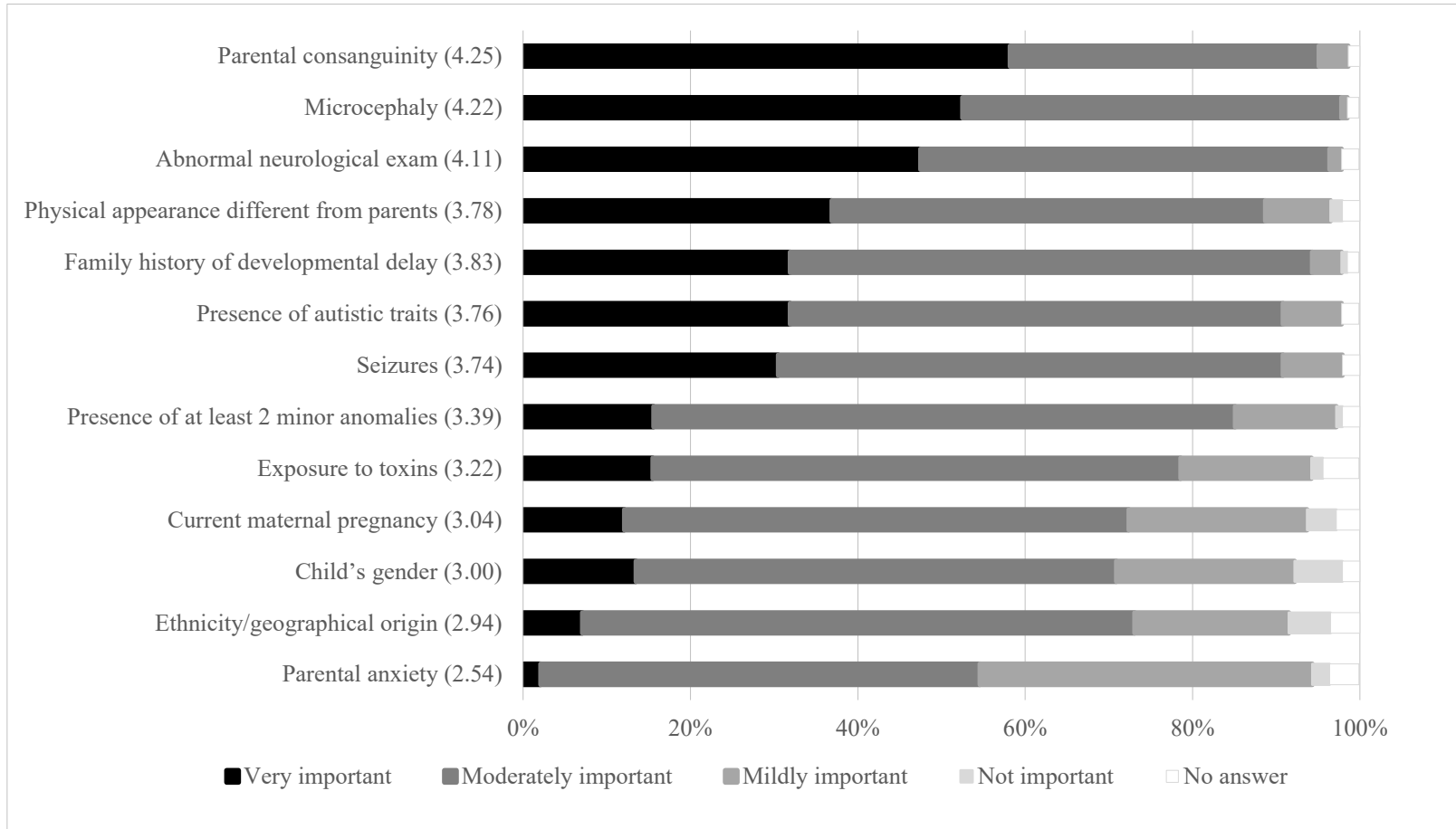
	Isolated GDD	GDD / behavioral problems	GDD/ dysmorphic features/ microcephaly	GDD/ neurological abnormalities	GDD/ family history of fragile X syndrome	Isolated GDD/ maternal pregnancy	Isolated GDD/ parental anxiety	GDD/ fetal exposure to alcohol
Would order at least one genetic test	29 (20.6%)	68 (48.2%)	134 (95%)	106 (75.2%)	120(85.1%)	63 (44.7%)	39 (27.7%)	98 (69.5%)
p*	--	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.1644	<0.001
Tests the participant would have ordered								
Karyotype	14 (9.9%)	33 (23.4%)	82 (58.2%)	49 (34.8%)	56 (39.7%)	37 (26.2%)	23(16.3%)	58 (41.1%)
Fragile X testing	5 (3.5%)	34 (24.1%)	24 (17.0%)	8 (5.7%)	80 (56.7%)	19 (13.5%)	11 (7.8%)	16 (11.3%)
FISH	1 (0.7%)	10 (7.1%)	18 (12.8%)	8 (5.7%)	6 (4.2%)	6 (4.3%)	3 (2.1%)	9 (6.3%)
aCGH	13 (9.2%)	21 (22.7%)	48 (34.0%)	3 (16.3%)	22 (15.6%)	24 (17.0%)	17 (12.1%)	37 (26.2%)
Molecular test (other)	9 (6.4%)	29 (20.5%)	39 (27.7%)	67 (49.7%)	91 (64.6%)	23 (16.3%)	11 (7.8%)	25 (17.7%)

Tests recommended by AAP, AAN and/or ACMG as the first-line test in that situation are in bold.

Tests that may be considered, or recommended only if clinically suspected or in specific subgroups are in italics.

* p-value is the result of chi-square test to compare the proportion of participants who would order at least one test for a given vignette to the proportion who would order at least one test in isolated GDD (baseline).

Figure 1: Importance of clinical characteristics influencing the decision to order a genetic test for a child with GDD (n = 141)



Clinical characteristics are ordered based on % of paediatricians who answered “very important”, from highest to lowest %. The average score on Likert scale (from 0 – Not important to 5 – Very important) is in parenthesis next to each clinical characteristic.

Categories 1-2 were grouped into “mildly important” and 3-4 into “moderately important”.

**CHAPITRE 4: PAEDIATRICIANS' EXPECTATIONS AND PERSPECTIVES
REGARDING GENETIC TESTING FOR CHILDREN WITH DEVELOPMENTAL
DISORDERS⁴⁵**

⁴ Tremblay, I., Laberge, AML, Cousineau, D., Carmant, L, Rowan, A., & Janvier. A. (2018). Paediatricians' expectations and perspectives regarding genetic testing for children with developmental disorders. *Acta Paediatrica*, 107 (5), 838-844.

⁵ Article intégré à la thèse avec la permission de John Wiley & Sons (Entente disponible en annexe)

Mise en contexte

Dans la première étude, nous avons pu constater que l'utilisation et les connaissances des pédiatres concernant les tests génétiques sont très variables. D'ailleurs, les connaissances des lignes directrices concernant l'utilisation des tests génétiques chez les enfants présentant un RGD ou un TSA semblent aussi limitées. Par contre, selon les résultats de l'étude précédente, les pédiatres travaillant dans des centres hospitaliers universitaires semblent avoir une meilleure connaissance des lignes directrices. Puisque les tests génétiques et les services de conseil génétique y sont plus accessibles, ceci peut amener ces pédiatres à prescrire davantage de tests génétiques.

Au CHU Sainte-Justine, la plupart des enfants qui sont référés en raison d'une suspicion de retard développemental ou de TSA sont évalués par une équipe multidisciplinaire comprenant différents professionnels de la santé (ex. psychologue, psychoéducateur, orthophoniste, ergothérapeute, physiothérapeute), un infirmier coordonnateur et un pédiatre. Dans le cadre de ces évaluations, le médecin prescrit régulièrement des tests diagnostiques incluant des tests génétiques, dont le CGH pour tenter d'identifier la cause sous-jacente. Or, peu d'études ont été effectuées sur les attentes des médecins et sur leurs perceptions des bénéfices ou risques pour l'enfant et sa famille. De plus, aucune étude n'a été effectuée auprès de médecins québécois. Par conséquent, dans cette étude, les perspectives des pédiatres québécois prescrivant des CGH à des enfants présentant un RGD ou un TSA ont été explorées.

Cette étude a été réalisée en collaboration avec Dre Anne-Marie Laberge, Dre Dominique Cousineau, Dr Lionel Carmant, Madame Anita Rowan (parent-partenaire) et Dre Annie Janvier. Toutes ces personnes ont contribué à l'élaboration du protocole de recherche, à

la création du questionnaire ainsi qu'à la rédaction de l'article scientifique. Enfin, Dre Annie Janvier a aussi contribué à l'analyse des données.

Abstract

AIM: To investigate paediatricians' expectations and perspectives of genetic testing for children with developmental disorders.

METHODS: Paediatricians working in a developmental clinic were surveyed each time they ordered a chromosomal microarray (CMA) for a child with developmental disorders. Clinical charts were reviewed. Results were analysed using a mixed methodology.

RESULTS: Ninety-seven% (73/76) of surveys were completed. Paediatricians reported that 36% of parents had difficulties understanding genetic testing and that 40% seemed anxious. The majority expected testing to have positive impacts on children/families. The themes raised were 1) clarifying the diagnosis (56%), 2) understanding the aetiology of the condition (55%), 3) enabling prenatal diagnosis/counseling (43%), 4) improving medical care for the child (15%) and 5) decreasing parental guilt/anxiety (8%). Less than half anticipated negative impacts; 74% expected that the most helpful result for their patient would be an abnormal result explaining the disorder. Among the 73 children for whom CMA was ordered, 81% got tested: 66% of the results were normal, 19% were abnormal and contributed to explain the condition and 12% were abnormal but of unknown significance.

CONCLUSION: Paediatricians generally expect many positive and less negative impacts of genetic testing for children with developmental disorders. Parental perspectives are needed.

Keywords: autism spectrum disorder, array comparative genomic hybridization (aCGH), chromosomal microarray (CMA), genetic testing, global developmental delay, microarray testing, developmental disorders, ethical issues, family-centered care.

Keynotes: Genetic testing for children with neurodevelopmental disorders is recommended by professional organisations. When they order chromosomal microarray for children with developmental disorders, paediatricians expect many positive impacts and few negative impacts on children and families. They generally expect that abnormal results explaining the condition would be the most helpful results for children/families. Many positive expectations are unlikely to translate into practice. Parental perspectives are needed.

Abbreviations:

ASD: Autism Spectrum Disorder

aCGH: Array comparative genomic hybridization

CMA: Chromosomal microarray

GDD: Global Developmental Delay

VUS: Variant of Unknown Significance

Introduction

The investigation, diagnosis, and classification of children with developmental disorders are complex and has evolved considerably in the last decades. Initially, classification was relatively simple and the only genetic investigation available was the karyotype. Advances in research and technology have enabled to establish the neurogenetic basis of many developmental disorders. Indeed, medical associations now recommend genetic testing for children with significant developmental disorders. Between 1-3% of children between the ages of 0 and 5 years receive a diagnosis of global developmental delay (GDD)¹ and approximately 1% of children receive a diagnosis of Autism Spectrum Disorder (ASD)². GDD is defined as a significant delay in two or more developmental domains: motor, language, cognition, social functioning and areas of daily living. ASD is defined as significant difficulties in social communication and social interaction associated with restricted, repetitive patterns of interests or activities³.

Array comparative genomic hybridization, also referred as chromosomal microarray (CMA) has become the standard of care in the aetiologic investigation of neurodevelopmental disorders^{4,5}. CMA testing reveals chromosomal abnormalities in up to 20-35% of children with GDD⁶⁻⁹ and in up to 10-27% with ASD^{10, 11}. These findings can be divided into 1) abnormal results explaining the disorder, 2) variants of uncertain significance (VUS) and 3) incidental findings associated with health problems not related to the disorder.

In the literature, the suggested benefits of CMA-testing for these diagnoses have been suggested^{12, 13}: improving access to healthcare services, providing anticipatory care^{14, 15}, positive parental psychological impacts¹⁶⁻¹⁹, ending the diagnostic odyssey, and the possibility to make reproductive decisions²⁰. Amongst negative impacts identified are stigmatization,

discrimination²¹, increased anxiety and negative family impacts^{17, 18, 22}. However, empiric studies investigating these impacts for GDD from a paediatric perspective are scarce^{12-14, 16, 23}.

While medical associations recommend CMA as the first line of investigation for children with GDD or ASD, little is known about how this translates in practice. Moreover, the perspective of paediatricians who diagnose and follow children with these disorders has not been examined. The aim of this study was to investigate the expectations and perspectives of paediatricians when they order CMA for children with GDD or ASD.

Methods

Participants and setting

The Sainte-Justine University Health Center is a large tertiary maternal-child university hospital center. Most children who consult with developmental disorders -but without an etiologic diagnosis- are assessed at the neurodevelopmental clinic. During this study, five paediatricians and two residents worked at the clinic and all accepted to participate. When a CMA is ordered at the clinic, parents are informed about the test, the possible results, including potential benefits, risks, and limitations of the test. Parents are informed the test is not obligatory. Before each test is done, parents sign a consent form and blood can easily be drawn the same day. All CMA tests performed were part of routine care and covered under the provincial health care insurance system.

Procedure

From November 2014 to May 2015, paediatricians at the developmental clinic were invited to answer a questionnaire each time they ordered a CMA for a child aged 0-5 years with a diagnosis of GDD and, or ASD. This questionnaire was answered after they had seen the child and ordered CMA testing. When a questionnaire was completed, we reviewed the child's medical chart to obtain further information, for example, CMA result, diagnosis of the child, and other socio-demographic variables.

Questionnaire

A short questionnaire, aimed at asking paediatricians' perspectives and opinions, was co-developed with a parent (AR). It included 14 multiple choice questions as well as 8 open-ended questions. Paediatricians were asked to evaluate parental 1) understanding of the diagnosis, 2) understanding of CMA testing, 3) anxiety. When both parents were present, they were asked to evaluate their perception for both parents (and not individually). Paediatricians were asked, in open-ended questions, to list the potential benefits of CMA testing for the individual child and for the family. They were asked the same questions for potential harms of the test.

Paediatricians were also asked to identify which genetic result would be the most and the least helpful amongst (4 choices): normal result, abnormal results explaining the GDD/ASD, abnormal result with unknown significance, or "I don't know". In open-ended questions, they were asked to justify their answers.

Statistics and analyses of open-ended questions

Quantitative analyses were performed using SPSS Statistics for Windows (IBM Corp. 2016, Version 24.0, Armonk, New York, USA.) to determine whether there were statistical associations between paediatricians' responses and paediatricians and/or patients' characteristics. All answers to the open-ended questions were analysed using thematic analysis^{24, 25}. The themes were developed independently by 2 investigators (IT and AJ). Using a thematic qualitative content analysis approach, themes, sub-themes, and coding definitions were developed independently by both coders based on the analysis of 30 questionnaires²⁵. This open coding was discussed between the coders and each code was strictly defined to ensure homogeneous use of codes. Once both coders agreed on clear definitions of themes, nodes, and sub-nodes, all questionnaires were concurrently coded by the two coders (IT and AJ). Coding of each response was then compared between the 2 coders. The discrepancy in coding was addressed by discussion and agreement on a consensus code between the 2 coders. Only themes reported in more than 5% of questionnaires are reported.

This project was approved by the Research Ethics Committee of the CHU Sainte-Justine Research Center.

Results

During the study period, 177 children between the ages of 0-5 years old were evaluated at the developmental clinic. In this group, 106 had a diagnosis of GDD (n=71) or ASD (n = 35). For these 106 children, CMA was ordered for 76 children. For these 76 children who met inclusion criteria, a total of 73 questionnaires were completed (96% response rate) for 73 different children aged 5 months-5 years old, with an average of 3.1 years (SD=1.6). The

majority of children were males (63%), 48% had GDD, 30% had ASD, 16% received both diagnoses.

Paediatricians' perspectives and expectations

1. Parental understanding and anxiety

Paediatricians reported that 63% of parents understood both the diagnosis of the developmental disorder and CMA testing, that 25% understood the diagnosis but not the test, and that 12% had trouble understanding both. Paediatricians reported that 21% of parents seemed anxious or very anxious when genetic testing (CMA) was discussed.

2. Potential benefits and harms of CMA testing

The majority of paediatricians reported at least one potential benefit for the child (85% of cases) or the family (94% of cases). Paediatricians generally reported several benefits. On the other hand, less than half reported potential harms of genetic testing for the child (36%) or the family (45%) (See Table 1).

2.1. Potential benefits of CMA testing

A. For the child

Among the potential benefits for the child reported by paediatricians, we identified six main themes (Table 1) (in order of frequency):

1) to find the cause/aetiology of the developmental disorder (55%):

“The child has an abnormal neurological exam. Genetic testing could clarify the diagnosis.”

2) to help the child understand his own difficulties (25%):

“If he had a diagnosis, it would be easier for him to understand his condition.”

3) to improve medical follow-up (15%):

“We could offer him a follow-up to prevent complications related to the illness suspected.”

4) for 15% of the cases, paediatricians reported there was no positive impact on the child:

“There could be some positive impacts for the family, but not for the child. It will not change the medical interventions or the plan of treatment.”

5) to know the child’s prognosis and having realistic expectations for the future (11%)

“We would understand the natural history of his condition and adjust the interventions depending on the evolution of the child.”

6) to improve access to adapted services for the child’s condition (8%)

7) to facilitate access to prenatal counseling and testing for the parents (8%)

“Parents could decide whether they want another baby or not.”

B. For the family

When paediatricians reported potential benefits of CMA testing for the family, they invoked seven main themes (Table 1) (in order of frequency):

1) To explain the aetiology of the developmental disorder (56%):

“To identify the cause of their child’s difficulties and the abnormalities detected in the clinical exam.”

2) to provide access to genetic counseling/prenatal diagnosis (43%):

“It’s important because parents want to have another child.”

“It could help her brothers and sisters. Parents could decide whether they want another baby or not.”

- 3) to help parents better understand their child’s difficulties (11%):

“Their child is intellectually disabled and she had global developmental delay. The results could help parents understand their daughter’s difficulties.”

- 4) to decrease parental guilt (8%):

“Results could have emotional impacts. Parents would have answers to their questions and it might decrease their guilt.”

- 5) to find out the prognosis and have realistic expectations about the future (8%):

“This child makes some progress. Results of the CMA could help them to have a realistic and positive perception of their child’s future and his prognosis.”

- 6) to decrease parental anxiety (6%):

“The parents are very worried and anxious and want to have answers to their concerns.”

- 7) In 7% of the cases, paediatricians reported there were no potential positive impacts for the family (7%).

2.2. Potential harms of CMA testing

A. For the child

When paediatricians reported potential harms of genetic testing for the child, they invoked three main themes (Table 1): (in order of frequency):

- 1) Pain caused by the blood test (19%)

“Blood test can be painful for the child.”

- 2) Potential identification of incidental findings or results of unknown significance (15%):

“If incidental findings or an abnormality of unknown significance is discovered, it would create more confusion for the child and his parents.”

- 3) Potential impact on insurability (12%)

B. For the family

When paediatricians reported potential harms of genetic testing for the family, they invoked three main themes (Table 1) (in order of frequency):

- 1) Increase in parental anxiety (36%):

“These parents are very anxious about their child’s difficulties. An abnormal result would increase their anxiety.”

- 2) Increase in parental feelings of guilt (33%)

“If one of the parents were a carrier of the same abnormality, it could increase their feelings of guilt.”

3. Attitudes regarding potential CMA result

When asked which type of result would be most helpful, the majority of paediatricians believed that an abnormal result that explains the GDD and/or ASD would be most helpful for the child (74%) or for the family (69%) (Table 2). Paediatricians reported that a chromosomal anomaly of unknown significance would be the least helpful result (45%), followed by a normal result (18%) (Table 2). They also estimated that for the family, the type of results least likely to be helpful was a chromosomal anomaly of unknown clinical significance (49%).

Influence of child's characteristics.

Statistical analyses showed no significant difference in paediatricians' answers depending on the clinical characteristics of the child, such as diagnosis, age, dysmorphic features, gender, nor the demographic information related to the parent, such as age, country of origin, maternal language, social characteristics, etc.

Genetic Results

Of the 73 children for whom a CMA was ordered and for whom a questionnaire was completed by the pediatrician, 19% (n = 14) did not get tested in the year following signed informed consent. Sociodemographic and clinical characteristics of children who were not tested were not significantly different from those who were tested.

Of the remaining 59 children, 66% had a normal CMA result. Of the 20 abnormal results: 11 had abnormal results which could explain the child's GDD/ASD, including 3 with well-known genetic syndromes associated with GDD, such as Smith-Magenis syndrome, Angelman syndrome, DiGeorge syndrome, etc. For the other eight children, chromosomal deletions or duplications that are rare and of variable expressivity were found (e.g. duplication 16p13.11, duplication Xp22.31, deletion Xp21.1, deletion 15q11.2, duplication 1q21.1) and for 7 children (12%), variants of uncertain significance (e.g. deletion 7q33, duplication 2p25.2, deletion 20p13, duplication, 2q21.2) were identified. Incidental findings were found and reported for 2 children of children (eg. Carrier status of alpha-thalassemia, carrier status of gonadal dysgenesis).

Discussion

Genetic testing for children with GDD/ASD has become a standard of care and is recommended by policy statements. Many opinions have been expressed regarding the utility of genetic testing for GDD/ASD¹⁴⁻²⁰, including potential benefits and harms¹⁴⁻²⁰. We are the first to investigate the perspectives and expectations of clinicians who order these investigations for children with GDD/ASD, in real time, when the test is ordered for a specific patient.

When clinicians ordered a CMA for children with GDD/ASD, the majority anticipated potential benefits for the child and/or the family, while a minority also anticipated potential harms. The potential benefits and harms reported in this study are similar to opinions reported in the literature¹⁴⁻²⁰. However, the benefits reported in this study outnumbered the harms. The possibility of identifying the cause of the GDD/ASD or clarifying the prognosis was the most common potential benefits identified. No paediatrician thought that a genetic test would lead to a cure for the child's condition, and less than 10% thought it would improve a child's management. Indeed, with the current state of knowledge in genetics, CMA testing for GDD/ASD is unlikely to change clinical outcomes for children or to have an impact on interventions, except for rare specific genetic conditions¹³⁻²⁴.

Paediatricians were less likely to identify potential harms to the child. These were mainly related to the pain associated with blood drawing, incidental or uncertain findings, and concerns about access to insurance. These risks are minor compared to the benefits identified. Concerns about insurability may be different depending on the healthcare system. In Canada, all children and adults have access to free healthcare in Canada and genetic results should not legally have an impact on future employment or life insurance. Interestingly, when asked about potential benefits for children, some paediatricians identified positive parental impacts, such as prenatal

counseling. This suggests that when judging the pros and cons of genetic testing, physicians may amalgamate the interests of children, parents, and families¹⁷⁻²².

The clinicians also anticipate more potential benefits for the parents/family than harms. Benefits identified were mainly related to diagnosis and prognosis, but also to decrease parental anxiety and guilt. Having access to prenatal counseling/diagnosis was seen as a benefit by many paediatricians.

Paediatricians reported that the most useful result for families and children were abnormal results that would explain the GDD/ASD. Normal results were identified as the worst result because it would not help explain the diagnosis and would lead to more investigations. The identification of a genetic aetiology would put an end to the diagnostic odyssey, and help parents by decreasing their anxiety and guilt as well as by helping them to make decisions about reproduction. These results are also in agreement with the literature¹⁶⁻²⁰. When children were tested, the majority of CMA results were negative (normal). We are currently studying parental perspectives to help determine whether these findings are true for families.

Even though paediatricians had informed parents about CMA, participants reported that a proportion of parents did not fully understand the test. Even when physicians give relevant information to parents, it is possible that parents were not able to understand this complex information having learning disorders themselves or felt psychologically overwhelmed and unable to process the given information at that point²⁸⁻³⁰. Nonetheless, parents may accept investigations without understanding all the details. They may trust physicians to know what is best, they may want recommendations about the best option, and they may want to feel/be perceived as good parents²⁶.

A substantial proportion of parents, despite having signed the consent form, did not get the test done. Some parents may sign the consent form knowing that they will not have the test done that day, for different reasons. Some may be unsure about testing and after more reflection -either alone or with their partner and/or family- decide against testing. Some parents learn of the serious developmental disorder for the first time, the same day they are offered genetic testing and may want to go home quickly after the diagnosis^{27, 30}. Parental anxiety was indeed reported by paediatricians. It is unlikely parents had the test carried out in another institution, as we are the designated hospital for genetic testing in our area. Even though CMA testing is recommended as a first-line investigation, this test is not urgent. The option to postpone genetic testing could be presented as an option to families, especially when they have received a new diagnosis of GDD or ASD the same day.

In this study, CMA results were most often normal, as found in the literature⁶⁻¹¹. When an abnormal result was found, most of the abnormalities would not contribute to specify the risk of recurrence for a given family and had no or little impact on interventions or access to services. However, for children with well-known genetic syndromes such as Smith-Magenis or Angelman syndromes, guidelines on health care management are available and can help the management of potential health complications. It is possible that with more complex genetic testing such as Whole Genome Sequencing, the diagnostic yield would be larger, but it would be surprising to find many diagnoses that would point to a specific treatment that would significantly improve or “cure” the GDD/ASD.

This study has limitations. Only physicians working in a developmental clinic were included in this study. However, children with GDD may be assessed by other specialists who may have different perspectives. Also, we did not ask a large group of paediatricians about their

perspectives. On the other hand, we assessed decision-making in real time, for each patient, after genetic testing was ordered. Our response rate was good and we are confident it represents the opinions of the paediatricians in our hospital.

This study demonstrates that paediatricians are generally positive regarding the benefits of CMA testing for children with GDD/ASD. They also report that the most desirable result for patients and families are abnormal genetic tests that would explain the disorder. In reality, most CMA results will be normal, and when they are abnormal, most results will not help identify the cause of the condition nor decrease uncertainty for the future.

Conclusion

Genetic testing is recommended as the first line of investigation for children with developmental disorders. Practice guidelines published by medical associations have an impact on medical decisions, as physicians generally follow the standard of care. However, guidelines for genetic testing are generally developed by physicians and researchers, without parental and patient input. In our “genetic era” of medicine, more and more tests are being done, for more and more conditions/reasons. There is a strong incentive to find a diagnosis, even when this is unlikely to lead to a cure or additional treatments. In this context, when they ask for a genetic test, paediatricians may expect many positive impacts and few risks. There is an empiric lack of evidence regarding the impacts -both positive and negative- of genetic testing for children and their parents. There is a risk that while we focus on finding the cause of GDD/ASD because of potential benefits, harms may be less evident. Investigating family perspectives will help answer these questions and appropriately counsel parents about potential impacts (both negative and positive) of genetic testing based on empiric evidence.

Acknowledgments

We would like to thank every physician who participated in this study.

Finances

We want to thank the CHU Sainte-Justine, the Medicine Faculty of the University of Montreal and the Fondation du Grand Défi Pierre Lavoie for their financial support towards supporting ongoing student salary for this study.

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

*References*⁶

1. Turkdogan D, Eldemir S, Ozyurt O, Yarligan T, Ocal T. A prevalence study of neurodevelopmental delays and autism. *Ann Neurol* 2013; 74: S138. ³¹
2. Baxter AJ, Brugha TS, Erskine HE, Scheurer RW, Vos T, Scott JG. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychol Med* 2015; 45: 601-613. ¹³³
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC, 2013.¹
4. Manning M, Hudgins L. Professional practice and guidelines Committee. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics provide for detection of chromosomal abnormalities. *Genet Med* 2010; 12: 742-745. ²⁶⁸
5. Moeschler JB, Shevell M, and Committee on Genetics. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics* 2014; e903-e918. ¹⁰¹
6. Dawson AJ, Riordan D, Tomiuk M, Konkin D, Anderson T, Bocangel P, et al. Cytogenetic microarrays in Manitoba patients with developmental delay. *Clin Genet* 2009; 75: 498-500. ¹⁸
7. Beaudet L. The utility of chromosomal Microarray Analysis in Developmental and Behavioral Pediatrics. *Child Dev* 2013; 84: 121-32. ¹⁹
8. Desale M, Worden LT, Cohen JS, Floet AMW, Hoon AH. Diagnostic evaluation in children with developmental delay: A cautionary tale for genetic testing. *Clin Pediatr* 2012; 51: 1208-1210.²⁰

⁶ Les nombres placés en exposants à la fin de la référence correspondent à leurs places dans les références bibliographiques intégrées à la fin de la thèse.

9. D'Arrigo S, Gavazz F, Alfei E, Zuffardi O, Montomoli C, Corso B et al. The Diagnostic Yield of Array Comparative Genomic Hybridization Is High Regardless of Severity of Intellectual Disability/Developmental Delay in Children. *J Child Neurol* 2016; 31 : 691-699.²¹
10. Al-Mamari W, Al-Saegh A, Al-Kindy A, Bruwer Z, Al-Murshedi F, Al-Thihli K. Diagnostic Yield of Chromosomal Microarray Analysis in a Cohort of Patients with Autism Spectrum Disorders from a Highly Consanguineous Population. *J Autism Dev Disord* 2015; 45: 2323-2328.²⁵
11. Bremer A, Giacobini M, Eriksson M, Gustavsson P, Nordin V, Fernell E et al. Copy number variation characteristics in subpopulations of patients with autism spectrum disorders. *Am J Med Genet* 2011; 156: 115-124.²⁶
12. Shur N, Gunn S, Feit L, Oh AK, Yatchmink Y, Abuelo D. The role of new genetic technology in investigating autism and developmental delay. *Medicine & Health/Rhode Island* 2011; 94: 134-137.²⁷²
13. Saam J, Gudgeon J, Aston E, Brothman AR. How physicians use array comparative genomic hybridization in results to guide patient management in children with developmental delay. *Genet Med* 2008; 10: 181-186.²²⁴
14. Adam MP, Justice AN, Schelley S, Kwan A, Hudgins L, Martin CL. Clinical Utility of Array Comparative Genomic Hybridization: Uncovering Tumor Susceptibility in Individuals with Developmental Delay. *J Pediatr* 2009; 154: 143-146.²²²
15. Coulter ME, Miller DT, Harris DJ, Hawley P, Picker J, Roberts AE et al. Chromosomal microarray testing influences medical management. *Genet Med* 2011; 13: 770-776.²²¹

16. Lingen M, Albers L, Borchers M, Haass S, Gartner J, Schroder S et al. Obtaining a genetic diagnosis in a child with disability: impact on parental quality of life. *Clin Genet* 2016; 89: 258-266. ^{23a2}
17. Kiedrowski LA, Owens KM, Yashar BM, Schuette JL. Parents' Perspectives on Variants of Uncertain Significance from Chromosome Microarray Analysis. *J Genet Counsel* 2016; 25: 101-111. ²³¹
18. Krabbenborg L, Vissers LE, Schieving J, Kleefstra T, Kamsteeg EJ, Veltman et al. Understanding the psychosocial effects of WES test results on parents of children with rare diseases. *J Genet Counsel* 2016; 25: 1207-1214. ²³⁴
19. Wilkins EJ, Archibald AD, Sahhar AD, White SM. ``It wasn't a disaster or anything``: Parent's experience of their child's uncertain chromosomal microarray result. *Am J Med Genet* 2016; 170: 2895-2904. ²³⁵
20. Chen, KT, Ma GC, Chang TM, Chen M. Array-CGH identification of cryptic submicroscopic imbalances in handicapped children when their mothers are seeking subsequent pregnancies. *Chromosome Res* 2011; 19: S205-S206. ²⁷³
21. Raymond FL. Genetic services for people with intellectual disability and their families. *J Intellect Disabil Res* 2003; 47: 509-514. ²⁷⁴
22. Frankel LA, Pereira S, McGuire AL. Potential psychosocial risks of sequencing newborns. *Pediatrics* 2016; 137: S24-29. ²³⁸
23. Ellison JW, Ravnán JB, Rosenfeld JA, Morton SA, Neill NJ, Williams MS et al. Clinical utility of chromosomal microarray analysis. *Pediatrics* 2012, 130: e1085-e1095. ²¹⁷
24. Creswell JW. *Research design: Qualitative, quantitative and mixed method approaches*. 2nd edition. Thousand Oaks (CA), Sage Publications, 2003. ²⁷⁵

25. Denzin NK, Lincoln YS. *Handbook of qualitative research*. 2nd edition. Thousand Oaks (CA), Sage Publications, 2000.²⁷⁶
26. Bester J, Cole CM, Kodish E. The limits of informed consent for an overwhelmed patient: Clinician's role in protecting patients and preventing overwhelm. *AMA J Ethics* 2016; 18: 869-896.²⁷⁷
27. Kayrouz N, Milne SL, McDonald JL. Social disadvantage and developmental diagnosis in pre-schoolers. *J Paediatr Child Health* 2017; 53: 563-568.²⁷⁸
28. Linsell L, Malouf R, Morris J, Kurinczuk JJ, Marlow N. Prognostic factors for poor cognitive development in children born very preterm or with very low birth weight: A systematic review. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 1162-1172.²⁷⁹
29. Thomaidis L, Zantopoulos GZ, Fouzas S, Mantagou L, Bakoula C, Konstantopoulos A. Predictors of severity and outcome of global developmental delay without definitive etiologic yield: a prospective observational study. *BMC Pediatr* 2014; 14: 40.²⁸⁰
30. Barak-Levy Y, Atzaba-Poria N. Paternal versus maternal coping styles with child diagnosis of developmental delay. *Res Dev Disabil* 2013; 34: 2040-2046.²⁸¹

Table 1: Proportion of cases where paediatricians have reported specific risks and benefits of CMA testing for children and families.

RISKS		BENEFITS	
CHILD	FAMILY	CHILD	FAMILY
Pain caused by the blood test (19%)	Increased anxiety (36%)	Find the aetiology (55%)	Find the aetiology (56%)
Incidental findings and/or VUS (15%)	Increased guilt (33%)	Understand his/her difficulties (25%)	Access to genetic counselling (43%)
Insurability (12%)		Improved medical services/follow-up (15%)	Understand their child's difficulties (11%)
		Understand prognosis (11%)	Understand prognosis (8%)
		Access to services (8%)	Decreased guilt (8%)
		Access to genetic counseling (8%)	Decreased anxiety (6%)
		No positive impact expected (15%)	No positive impact expected (7%)

Table 2: Paediatricians expectations regarding the usefulness of the results of the CMA (n=73)

RESULTS	Most helpful	Least helpful
FOR THE CHILD		
Normal	3 (4%)	13 (18%)
Chromosomal anomaly explaining the GDD and/or ASD	54 (74%)	1 (1%)
Chromosomal anomaly of unknown clinical significance	0 (0%)	33 (45%)
Don't know	14 (19%)	25 (34%)
Missing data	0 (0%)	1 (1%)
FOR THE FAMILY		
Normal	13 (18%)	11 (15%)
Chromosomal anomaly explaining the GDD and/or ASD	50 (69%)	3 (4%)
Chromosomal anomaly of unknown clinical significance	0 (0%)	36 (49%)
Don't know	9 (12%)	21 (29%)
Missing data	0 (0%)	2 (3%)

**CHAPITRE 5: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC MISCONCEPTIONS:
PARENTAL EXPECTATIONS AND PERSPECTIVES REGARDING GENETIC
TESTING FOR DEVELOPMENTAL DISORDERS⁷⁸**

⁷ Tremblay, I., Grondin, S, Laberge, AM, Cousineau, D., Carmant, L., Rowan, A., & Janvier, A. (2018). Diagnostic and therapeutic misconceptions: Parental expectations and perspectives regarding genetic testing for developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, doi: 10.1007/s10803-018-3768-6.

⁸ Article intégré à la thèse avec la permission de Springer Nature (Entente disponible en annexe)

Mise en contexte

Dans les deux études précédentes, nous avons pu constater que les pédiatres font une utilisation variable des tests génétiques. Par contre, les résultats de l'étude 2 suggèrent que les pédiatres de la clinique de développement du CHU Sainte-Justine prescrivent régulièrement des tests génétiques, dont le CGH. Pour ces pédiatres, le bénéfice premier de ces tests serait de permettre de préciser le diagnostic et d'identifier la cause sous-jacente. Plusieurs pédiatres rapportent aussi certains bénéfices pour les parents, mais peu de bénéfices sont identifiés pour l'enfant actuel ou futur. Or, dans une perspective de partenariat avec les patients et les familles, il est indispensable de donner une voix aux parents notamment en explorant leurs propres perceptions et attentes.

Cette étude a été menée en collaboration avec Steffany Grondin (Conseillère en génétique), Dre Dominique Cousineau, Dr Lionel Carmant, Dre Anne-Marie Laberge, Madame Anita Rowan (parent-partenaire) et Dre Annie Janvier. Toutes ces personnes ont contribué à l'élaboration du protocole de recherche, à la création du guide d'entrevue et à la rédaction des entrevues. Steffany Grondin a aussi contribué de manière significative à la passation des entrevues téléphoniques, à la codification et à l'analyse des données. Enfin, Dre Annie Janvier a aussi contribué à l'analyse des données.

Abstract

Parents' understanding/expectations regarding genetic testing for children with developmental disorders were explored. Within a month of testing, interviews were conducted with 57 parents. Many (74%) could not recall the nature of testing. Parents expected genetic testing to have positive impacts for the child (93%) and the family (98%), mainly to find the etiology and/or intervention. Many parents (40%) reported not knowing their child's clinical diagnosis. They expected genetic testing would establish the diagnosis. Parents anticipated potential negative impacts of testing for children (78%) and families (87%), mainly finding another illness or not finding potential interventions. Abnormal results explaining the disorder were found in 9% of children. In summary, genetic results for developmental disorders are unlikely to meet parental expectations.

Keywords: autism spectrum disorder, global developmental delay, array comparative genomic hybridization (aCGH), genetic testing, chromosomal microarray (CMA) testing, misconception.

Abbreviations:

ASD: Autism Spectrum Disorder

aCGH: Array comparative genomic hybridization

CMA: Chromosomal microarray

GDD: Global Developmental Delay

VUS: Variant of Unknown Significance

Introduction

Neurodevelopmental disorders are one of the main reasons for specialized pediatric referrals. About 1% of children receive a diagnosis of Autism Spectrum Disorder (ASD)^{1, 2}. In Canada, around 1 in 66 youth receive a diagnosis of ASD³. ASD is characterized by significant difficulties in social communication and social interaction associated with restricted, repetitive patterns of interests or activities⁴. In addition, between 1-3% of children aged between 0 and 5 years old receive a diagnosis of global developmental delay (GDD)⁵. GDD is defined as a significant delay in two or more developmental domains: motor, language, cognition, social functioning and areas of daily living⁴.

Professional medical associations, such as the American College of Medical Genetics (ACMG), the American Academy of Pediatrics (AAP) and the American Academy of Neurology (AAN) recommend several genetic investigations for children with developmental disorders. Historically, genetic testing for GDD included mainly karyotype, Fragile X syndrome and fluorescence in situ hybridization (FISH) testing for specific syndromes⁶⁻¹². In recent guidelines, chromosomal microarray (CMA) has become the standard of care in the etiologic investigation of neurodevelopmental disorders^{6, 9}. CMA reveals chromosomal abnormalities in up to 10-25% of children with GDD¹³⁻¹⁵ and in up to 5-10% with ASD^{13, 16, 17}. Abnormal genetic findings on CMA can be divided into 1) abnormal results explaining the disorder, 2) variants of uncertain significance (VUS) and 3) incidental findings associated with health problems not related to the disorder.

In the literature, experts in different fields (e.g. physicians, ethicists) suggest positive impacts of genetic testing for children and their families. For example, a genetic diagnosis may facilitate access to healthcare or rehabilitation services, may also help clarify the prognosis and

improve the quality of medical follow-up¹⁸⁻²¹. Experts also suggest testing may help parents understand their child's condition, have realistic expectations about their child's future and make informed reproductive-decision²²⁻²⁵. However, potential negative impacts are also suggested, such as negative consequences on insurability, stigmatization or discrimination and psychological reactions (e.g. increased stress, anxiety, guilt, etc.)^{23, 24, 26-28}. Some studies report that CMA results can have a positive impact on medical management, without examining the patient/parent perspective^{19-21, 30}. Even though CMA has become the standard of care, pediatric studies on direct clinical impacts and/or family perspectives regarding this test are scarce.

We have recently investigated the expectations of pediatricians who ordered CMA testing for children with these conditions. Pediatricians reported that 36% of parents had difficulties understanding CMA testing³¹. In this study, the majority of pediatricians expected testing to have positive impacts on children/families. The main themes raised were clarifying the diagnosis, understanding the etiology of the condition, enabling prenatal diagnosis/counseling and improving medical care for the child. Less than half anticipated negative impacts; 74% expected that the most helpful result for their patient would be an abnormal result explaining the disorder³¹. In that study, pediatricians' expectations were unlikely to be met as a minority of CMA results led to the expected benefits³¹.

Parental expectations and perspectives regarding genetic testing are important. Indeed, the impact of the analysis/test on them and their family will be directly influenced by their comprehension and anticipation^{32, 33}. The goal of the present study was to investigate parental understanding and expectations of genetic testing for their child with GDD and/or ASD when CMA was ordered, but before genetic results were provided to them.

Methods

Participants and setting

The CHU Sainte-Justine is a large university-affiliated tertiary maternal-child hospital located in Montreal (Canada). Children with developmental disorders can be referred to the neurodevelopmental clinic, the neurology service or the medical genetics service. In all three settings, when CMA is ordered, physicians inform parents about the test, possible results, as well as potential benefits, risks, and limitations. As part of the informed consent process, parents sign a consent form before the blood test is drawn. The sample is usually drawn the same day. All healthcare services, including CMA, are covered by the provincial health care insurance system and there is no extra cost for families.

Between January and May 2016, a total of 201 CMA tests were performed in our institution. Of those, 71 were excluded because the CMA was performed for reasons other than ASD or GDD, 15 children had CMA prescribed by a physician outside of the institution, seven children were living with foster parents and two families did not speak English nor French.

A total of 112 children satisfied the study criteria. These 112 families were contacted and 57 parents (43 mothers and 14 fathers) accepted to be interviewed. For five children, both parents were interviewed; one couple had two children with developmental delay.

Parents were aged between 21 and 45 years old. The majority (61%) were born in Canada. Half of the parents (52%) went to university and 65% spoke French at home. In 34% of the families, other languages are also spoken (e.g. Spanish, Arabic, Creole, etc.).

Children were on average between zero and six years old ($\mu = 33$ months, $SD=15$ months). Most children (81%) lived with both parents. Almost half (47%) had a diagnosis of developmental delay whereas the remainder (53%) had a diagnosis of ASD. Almost half were

assessed at the developmental clinic (49%), 31% by the neurology service and 20% by the medical genetics service. Characteristics of participants and those who did not participate are shown in Table 1.

Procedure

CMA is performed in the CHU Sainte-Justine's cytogenetic laboratory where patients' specimens and laboratory requests (that include the reason for testing) are received. Between January and May 2016, all laboratory requests for CMA testing were reviewed. We contacted parents of children who had undergone testing when the following inclusion criteria were met: 1) CMA was ordered by a physician working at CHU Ste-Justine, 2) CMA was ordered for ASD and/or GDD, 3) results were not yet available and 4) children were aged from zero to five years old. None of the families were met by a genetic counselor before CMA testing. Pre-test counseling was provided by the ordering physician (developmental pediatrician, neurologist or medical geneticist). Parents who needed a translator during the appointment with the physician because of serious language limitations in French and English were excluded. Children living in foster care were excluded since we could not assess parental expectations. Medical charts of the children were also reviewed (diagnosis of the child, age and other socio-demographic variables). Within a week after CMA testing, information documents about the study, including consent forms, were sent to parents. Parents were then contacted by phone. If parents were not at home, a message was left and parents were invited to contact us by phone if they needed more information or if they wanted to participate in the study. Information regarding the study was provided a second time if needed and questions were answered. Parents who wanted to participate signed a consent form before they were interviewed. All interviews were tape-

recorded and transcribed. Both parents of a child could participate in the study, in which case, they were interviewed individually. This project was approved by the Research Ethics Committee of the CHU Sainte-Justine Research Center.

Interview guide

An interview guide was co-developed by experts in mixed methods, genetics, neurology, ethics and a parent representative (AR). Topics were based on literature as well as on preoccupations reported by parents in a clinical setting. The interview guide was pre-tested with three parents to make sure they covered topics relevant for parents. The interview guide included quantitative questions as well as open-ended questions. Topics explored were: parental understanding of 1) their child's clinical condition, 2) investigations performed, 3) CMA testing; 4) anxiety regarding genetic testing and 5) expected positive and negative impacts of genetic testing for their child and for their family. Parents were also asked to identify which test result would be the most and the least helpful among four different choices: normal result, abnormal result explaining the developmental disorder, abnormal result with unknown significance or "I don't know". Using open-ended questions, they were asked to explain their answers. The interview guide is available in the appendix.

Statistics and analyses of open-ended questions

Quantitative analyses were performed using SPSS (IBM Corp. Released in 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Answers to open-ended questions were analyzed using a thematic analysis^{34, 35, 36}. The themes were developed independently by three investigators (SG, IT and AJ). Themes, sub-themes and coding

definitions were then defined using the following procedures. After analysis of 20 parents' interviews, themes, sub-themes, and coding definitions were confirmed by two coders (SG and IT)³⁶. This open coding was discussed between the coders and each code was strictly defined to ensure rigorous and homogeneous use of codes. Once both coders confirmed themes and sub-themes (nodes and sub-nodes), all interviews were independently coded by two coders. Coding of each response was then compared between the two coders. The discrepancy in coding was addressed by discussion and agreement on a consensus code between the two coders or by involving a third coder. The frequencies of themes invoked by parents were also calculated. As recommended by Castro et al. (2010)³⁷, themes reported by more than five percent 5% of parents are reported in this paper. This ensures that we describe the breadth of the parents' answers. Using mixed methods, descriptive analyses were performed to explore the frequency of parental answers (open-ended and not) as well as to investigate and determine whether there were statistical associations between parental responses and demographic factors (of parents and child). Chi-square were performed to explore if themes invoked by parents were associated with demographic characteristics (of children and parents), clinical characteristics of the child (including the specialty of the physician who prescribed the CMA, etc.).

Results

Parents' perspectives and expectations

1. Understanding children's difficulties

Parents were asked to describe their understanding of their children's condition and were asked about the clinical diagnosis of their child. The majority (60%) knew their child's diagnosis (ASD or GDD) and reported their child had ASD or GDD. The other parents (40%) described

their children's difficulties but reported that they did not know the diagnosis. They further explained that the diagnosis would only be known after CMA testing and results:

“Well, she has a delay but we are looking for the name of the disease. We did different tests and genetic tests. She does not really have a diagnosis. We are still waiting for the diagnosis of the illness.”(Mother of a girl with GDD)

2. Parents' recall and understanding of the medical investigations and genetic testing

Almost all parents (98%) remembered that medical investigations were performed in their child, for example, brain imaging. When asked about genetic testing in general (not specifying CMA testing), the majority (95%) also remembered that their child underwent genetic testing. When asked about their comprehension regarding the genetic testing, many parents (62%) felt they understood the information they received regarding genetic testing well, whereas 23% of the parents reported they had difficulties understanding the information. The remainder (15%) reported that they did not understand genetic testing or that they did not receive information about genetic testing. Furthermore, 21% of the parents reported that genetic testing was ordered for research purposes only and not for clinical reasons:

“Genetic tests are done to find the cause of autism. Researchers will make links between the symptoms of the children and their genetic to try to find the cause of autism. ” (Father of a girl with ASD)

When specifically asked about CMA testing, 26% of parents reported that they knew CMA testing had been done, 39% were unsure/did not remember and 34% answered that CMA testing had not been done. Education level did not make a significant difference in the parents

understanding of CMA testing. The 15 parents who remembered that CMA testing had been done were asked to describe the test. In this group, all parents reported that the CMA was a test where chromosomes or genes are looked at to explain their child's condition:

“I understand that, in children's chromosomes, there is a hole, something that is not normal that explains why the child has autism or behavioral problems.” (Mother of a boy with ASD)

In addition, 33% of parents remembered that parents are often tested when an abnormal result is found, 20% reported that they were looking for specific genetic syndrome, 13% talked about the long delay before receiving the results and 7% reported that incidental findings might be found.

3. Parents' anxiety and preoccupations regarding genetic testing

Many parents (66%) reported anxiety associated with CMA testing. The themes invoked by parents when speaking about their anxiety were related to:

- a) The possibility of finding a chronic “lifetime” or permanent condition (57%)

“To know that my son has a condition that will stay there for his entire life.” (Mother of a boy with GDD)

- b) The possibility of finding another serious illness not related to developmental disorders (46%):

“I'm scared that we could find out that she has a more serious condition but, at the same time, I think it is better to know than not to know. It is almost like reading in a crystal

ball. What if it is a degenerative condition instead of autism...” (Mother of a girl with ASD)

- c) The possibility that parents had transmitted the condition (14%)

“I am worried in general that she might have a medical condition. Maybe I transmitted it to my child.” (Mother of a girl with GDD)

4. Potential benefits and negative impacts of genetic testing

Parents were asked to tell us about the potential benefits and negative impacts of genetic testing for the child and then for their family. Most commonly reported themes are illustrated in figure 1. Almost all parents reported potential benefits: 93% of them reported at least one potential benefit for their child and 98% reported at least one potential benefit for their family. Many parents also identified at least one potential harm for their child (78%) and/or one potential harm for their family (87%).

Potential benefits of genetic testing

C. For the child

When parents reported the potential benefits of genetic testing, they invoked 8 themes (in order of frequency):

- 1) To find the cause/etiology of the developmental disorder (75%):

“First of all, we wanted to find the cause of his developmental delay. Is there really a cause? At least, we would try to eliminate some hypotheses.” (Mother of a boy with GDD)

2) To find a diagnosis, have a name for a diagnosis (55%):

“We want to find his diagnosis because he doesn’t have one.” (Mother of a boy with GDD)

“What is his health problem? If we knew the diagnosis, maybe we would know how to help him.” (Mother of a boy with GDD)

3) To improve medical follow-up and prevention (54%):

“If we found something, maybe we could prevent other health problems.” (Mother of a boy with GDD)

“We could find another pathology that might be prevented.” (Mother of a girl with ASD)

4) To find a treatment or cure the child (39%):

“We would know how to treat him. Does he need medication?” (Mother of a boy with GDD)

“If we knew the cause and that she had a genetic defect, we could work on the gene to repair it.” (Father of a girl with GDD)

“If we knew the cause of the problem, we would be able to adapt the treatments and interventions.” (Father of a boy with GDD)

“If the result of genetic tests were normal, it would mean that autism was caused by environmental factors. We would try other strategies such as modifying diets or something else. If the result were abnormal, it would mean that environmental modifications would not change the state of our child. It would not be worth trying these interventions.” (Mother of a girl with ASD)

5) To facilitate access to clinical services (25%)

“They told me it would accelerate the access to services because we would have a diagnosis more quickly.” (Mother of a boy with GDD)

6) For genetic counseling of their children’s progeny (20%)

“To get a better understanding of why she is autistic and also to understand the risk for her future children.” (Mother of a girl with ASD)

7) To guide future medical investigations (18%)

“It will help to orient medical investigations and to eliminate some syndromes or illnesses.” (Mother of a boy with GDD)

8) To detect other medical conditions (9%)

“If we could find out if he will have cancer or not, it would be helpful. I know that my mother has brain cancer. If it is genetic, it would be helpful to know if he will have it.” (Mother of a boy with GDD)

D. For the family (parents and the family)

Among the potential benefits reported by parents, eight main themes were invoked (in order of frequency):

1) To understand the etiology of the developmental disorder (70%):

“We don’t know why he is like that. It is like a big question mark. I think about it every day. It would help me.” (Mother of a girl with ASD)

2) To have a diagnosis (52%):

“A clear diagnosis would be very helpful. It would help us because, at least, we would know what will happen to him.” (Father of a boy with GDD)

3) To understand the prognosis of their child (52%):

“It could help us to know which direction our child will take during the next years, to prepare.” (Father of a boy with GDD)

4) To optimize interventions or know how to intervene (50%):

“It will help us know the interventions we can do at home as well as the expectations that we should have for him.” (Father of a boy with GDD)

5) To know the risk for other children and/or have access to genetic counseling (37%):

“To inform other members of the family about the risk of having a child with developmental delay. If there is something genetic, it could help for the investigation of other children in the family.” (Mother of a boy with GDD)

6) To decrease parental anxiety (22%).

“It is more for my emotional well-being. If the genetic test was normal, it would keep my spirits up.” (Mother of a girl with GDD)

“If the result was normal, it would be reassuring. Maybe she will be like other kids.” (Mother of a girl with GDD)

7) For family/loved ones to better understand their child: (17%):

“If they understood why he is like that, maybe other people in the family would understand him better and be more tolerant.” (Mother of a boy with GDD)

8) To decrease parental guilt (11%).

“At least, I would know that it is not my fault if my child has difficulties. It’s not because I did not give him enough stimulation that he has a developmental delay.” (Mother of a boy with ASD).

Potential negative impacts of genetic testing

C. For the child

Among potential negative impacts reported by parents, five main themes were invoked (in order of frequency):

1) Obtaining a result associated with poor prognosis or life-time condition (39%)

“It would be terrible if he had a problem that will stay for his entire life or if he was handicapped.” (Mother of a boy with GDD)

2) Obtaining a result that will not change/improve the interventions for the child (35%):

“We need to find out how to help our child. I would be very disappointed if we were still unable to know how to help him and how to intervene.” (Father of a boy with GDD)

3) Discovery of risk of severe health problems (30%)

“I’m worried that he will have something very serious like cancer.” (Mother of a boy with developmental delay)

4) Uncertainty associated with results (28%)

“If the test does not tell me the cause of his problem, I will keep worrying about his future. I would prefer knowing the cause than staying in the grey zone.” (Mother of a boy with GDD)

5) Obtaining a result that would indicate the need for additional investigations (15%)

“Still not knowing would be terrible. It would mean that we would need to continue searching and doing more tests.” (Mother of a girl with GDD)

D. For the family

Among the negative impacts identified for the family, parents invoked seven main themes (in order of frequency):

1) Continued uncertainty and associated helplessness (63%):

“If we don’t know the cause or how to help him, it would be worst. We would go back to the beginning, stay in the uncertainty.” (Mother of a boy with GDD)

2) Positive result and biological determinism: parents will not be able to help their child if it is genetic. (35%)

“Some theories suggest that we can help cure autism with food. If it is hereditary, we would not be able to change it.” (Mother of a boy with ASD)

“If it is genetic, there is nothing much we can do.” (Father of a girl with GDD)

3) Positive result associated with a risk to other children (24%)

“If he has a genetic abnormality, it would mean that his brother could also have the same abnormality. We will need to test him too.” (Mother of a boy with GDD)

4) Increased anxiety (20%)

“When the hearing loss was diagnosed in my son, I wanted to have genetic testing. I was so worried that I was unable to sleep. Genetic results did not lower my anxiety, it did not happen.” (Mother of a boy with GDD)

5) Increased parental distress and isolation associated with normal results (13%)

“As a parent, we feel discouraged. We don’t know who can help us. Without a diagnosis, it is difficult to have good services” (Mother of a boy with GDD)

6) Feelings of guilt associated with the potential parental transmission (11%)

“If it was genetic, I would feel very bad. Is it my fault or my husband’s fault?” (Mother of a girl with GDD)

Mothers were more likely to expect that genetic tests would find the cause of the developmental disorder ($X^2(2) = 6.480, p=.039$) and that it might help other members of the

family to understand their child's difficulties ($X^2(2) = 6.286, p=.043$). Mothers were also more likely to report that the results might maintain or increase uncertainty, as opposed to decreasing it ($X^2(2) = 8.377, p=.015$).

Parents with a university-level education were more likely to report that CMA testing would improve access to services ($X^2(6) = 13.201, p=.040$), would help them understand their child's difficulties ($X^2(12) = 27.872, p=.006$), but they were more worried that results with poor prognosis might be detected ($X^2(12) = 21.034, p=.050$).

Parents born in Canada were more likely to believe that an abnormal result explaining the GDD/ASD would be the most helpful result for the child ($X^2(5) = 12.697, p=.026$) and the family ($X^2(5) = 17.891, p=.003$), that CMA testing might help the child access clinical services ($X^2(2) = 9.261, p=.010$), would reassure them and other members of the family ($X^2(2) = 6.852, p=.033$). However, parents born in Canada were more likely to report that CMA test results might maintain or increase uncertainty ($X^2(2) = 7.683, p=.021$).

When CMA was prescribed by a neurologist, more parents reported that CMA testing could clarify the diagnosis ($X^2(4) = 9.697, p=.0046$), that it might help prevent other health problems ($X^2(4) = 11.283, p=.024$) and/or that they were worried that results might not help them to know how to help their child ($X^2(4) = 10.945, p=.027$).

Finally, when the child had a diagnosis of ASD, more parents reported that CMA testing might help for scientific or research purposes ($X^2(12) = 25.380, p=.013$).

5. Attitudes regarding potential CMA results

When asked which type of result would be most helpful, many parents believed that an abnormal result that explains the developmental disorder would be the most helpful for the child

(42%) and for the family (38%) (Table 2). The only statistical association with a preferred abnormal result on chi-square testing was for parents who were born in Canada vs born in other countries ($p=.00266$).

Parents preferred an abnormal result because it would help them understand the etiology of the condition (76%), it would help others understand the child (62%), put an end to investigations (27%) and help them prepare for the future (33%).

“I think an abnormal result would help her more: to understand why she is like this.”

(Mother of a girl with ASD)

“In my family, I need to explain frequently what is happening with my child. [...] If it was abnormal, it would help them understand why our son has this problem.”

(Mother of a boy with GDD)

“With an abnormal result, we would at least know more about what he can do. It would help us to set ourselves limits and realistic expectations for him.” (Mother of a boy with GDD)

“If we found an abnormal result that explains why she is like that, we would stop doing investigations.” (Mother of a girl with a GDD)

Many parents reported that a normal result would be the most helpful result for their child (34%) and for their family (42%) because this result would be associated with clinical improvement (55%), would mean their child could not transmit his condition to his progeny (17%), would lower their anxiety (15%) and would give them hope for the future (5%):

“Currently, he is progressing. If the result was normal, it would confirm the progress we noticed.” (Father of a boy with GDD)

“[A normal result] would give us hope. It is not something physical that we can’t change.” (Father of a boy with GDD)

Finally, when asked which type of result would be least helpful (Table 2), the majority of parents reported that an abnormal result of unknown clinical significance would be least helpful for the child (50%) and for the family (59%) because they would not know how to help their child (43%), the uncertainty would continue (43%), the result may unveil an anomaly in another member of their family (75%) and there would need to be more investigations (28%).

“People working in the hospital are there to find a cause. I would be angry if they told us that it was abnormal but that there was nothing we could change.” (Father of a boy with GDD)

“It would be difficult to deal with our child’s difficulties and keep thinking about whether it is only a delay or if he will remain abnormal.” (Mother of a boy with GDD)

“The abnormal result might also have an impact on other members of our family. They might worry that they could have a child with a developmental problem.” (Mother of a boy with ASD)

“We would still need to investigate because we would not know the cause of her developmental delay. Maybe we will need to do more tests to eliminate other genetic problems.” (Mother of a girl with GDD)

CMA Results

Genetic results were normal for most children involved in this study. Indeed, abnormal results which could explain the child's GDD/ASD were found in 9% (duplication 16p13.11, duplication Xp21.1, duplication Xq22.1, deletion 15q13.2, deletion 16p11.2) of the children and a VUS (deletion 2q12.3) was found in only one (2%) of the children. All deletions and duplications detected were rare and of variable expressivity. No incidental findings were found and reported.

Discussion

CMA testing in children with developmental disorders has become the standard of care and is recommended by many medical associations. Many expert opinions have been issued regarding the indication of CMA testing for children with developmental disorders as well as its potential benefits and risks. However, empiric studies examining family perspectives are scarce. In the current study, we investigated parental opinions regarding the possible impacts of genetic testing as well as their expectations for their child and their family.

Many parents experience confusion between clinical (functional) and genetic diagnoses. Indeed, almost half of the parents reported that their child had no clinical diagnosis because they were waiting for the results of genetic investigations. However, all children involved in this research had a clinical diagnosis of GDD or ASD. Generally, genetic results do not change the clinical diagnosis but can sometimes provide an explanation of the underlying cause of the clinical diagnosis. On the other hand, parents who reported that their child had no clinical diagnostic were able to provide information regarding their child's difficulties. In light of these

results, it seems that many parents experience confusion between clinical (functional) and genetic diagnoses. This may be even more pronounced for parents of children with GDD. Indeed, the word delay in the GDD might create confusion: a delay might be perceived as a potentially temporary condition and not a definite diagnosis because it implies that the child might recover from this delay. Parents might perceive GDD as a temporary condition and await a more definite diagnosis.

Most parents remembered that genetic testing was performed in their child. However, even if that test was CMA and they were informed and signed a consent form for CMA testing, a minority remembered specifically that CMA testing was ordered. Different reasons can explain why parents had difficulties remembering or understanding CMA testing. For instance, many parents of children with developmental disorders have learning disorders themselves, low literacy or limited abilities in French or English³⁸⁻⁴⁰. Furthermore, parents may have felt psychologically overwhelmed and unable to process the given information at that point^{41, 42}. In many cases, CMA testing is discussed with parents on the same day as the explanation of the clinical diagnosis of GDD or ASD. Physicians ordering CMA testing have to inform parents and invite them to sign a consent form. This process involved a description of CMA testing. Some parents may be overwhelmed by the new diagnosis and the amount of information provided. Some parents may also accept genetic testing without paying much attention because they trust the physician's knowledge on what is required by their child's condition or because they want to feel or be perceived as good parents^{41, 42}.

Parents described many expectations and potential benefits related to genetic testing. Finding the cause and the diagnosis of the developmental problem, and thereafter specific interventions or treatment to help their child were the most common potential benefits identified.

These benefits are similar to those reported in the literature¹⁸⁻²⁵. On the other hand, for the majority of children with ASD or GDD, a CMA is unlikely to find a cause for the condition, nor will it have an impact on clinical interventions. Indeed, in the group of participants, results of the CMA revealed an abnormality explaining the developmental disorder in only 9% of the children and a VUS was found in 2% of the children. The rate of chromosomal abnormalities detected in our sample is similar to what is found in the literature. Still, it is only a minority of cases, although it is possible that a genetic cause may be detected with other genetic tests (i.e. Fragile X, gene panels, etc.) in additional cases. Even if the identification of deletions and duplications probably had minimal impacts on the clinical management of these children, they may still have value for parents, for non-health related reasons (reproduction, reducing uncertainty, etc.).

Many parents also expected that genetic results would help them prepare for the future. However, many parents associated prognosis with the outcome of genetic testing. For example, some thought that a negative test would equate worse prognosis for their child. On the other hand, growing evidence is limited regarding some genetic abnormalities. Furthermore, the impacts of specific genetic abnormalities can be variable from an individual to another^{19, 20}. Therefore, it is not always possible to precisely determine the long-term prognosis for a specific child. Our results point out that parents expect a lot from genetic testing for their children with serious developmental delay. Diagnosis and therapeutic misconception exist and these parents seem to be “in limbo”: waiting to know what their children have and how they can help them. This may be even true for parents of children with GDD. With the actual state of science, GDD or ASD can rarely be cured but appropriate interventions, generally independent of genetic testing, can help the child to progress in the different areas of his development^{23, 24, 33}.

Furthermore, in the Canadian's health care system, access to rehabilitation services is usually determined by the actual child's needs and his clinical diagnosis, not the results of the genetic testing. We have to keep in mind that it is a child's clinical diagnosis that will guide our interventions and should make sure parents understand this important reality.

Parents also expected potential negative impacts of genetic testing, such as not knowing how to help their child, which could cause them more uncertainty and anxiety. This is in agreement with potential negative psychological impacts for the child and the family that have been associated with genetic testing in the literature^{23, 24, 26, 33}. Potential negative impacts reported by many parents was the possibility to discover a fatal condition in their child, which is unlikely to happen since most chromosomal abnormalities are not associated with lethal, malignant nor degenerative conditions.

When asked to identify the most helpful and the least helpful result for their child and for the family, parents gave different answers. Those who preferred an abnormal result thought this result would help them understand the condition, help their child and prepare for the future. Those who wished for a normal result reported that this would mean their child would improve and have a better prognosis. In both cases, parents were both invoking reasons related to biological determinism: the result of the genetic test would have a strong influence on the future. Finally, most parents mentioned that the identification of an abnormality with unknown clinical significance would be the least helpful result. Many parents in this study were anxious, distressed and felt helpless. For these parents, not knowing why their child has a serious developmental problem and feeling that this was associated with their inability to help their child has a negative impact. Many also expressed a "need" to do more tests if the CMA was negative. We should perhaps reflect and investigate how to help parents in this "diagnosis and

prognosis limbo”: help them live with the condition of their child and focus on small steps and victories, support them to adapt to the clinical reality and listen to their frustrations, as opposed to understanding the “why”.

Recently, we have explored pediatricians’ perspectives and expectations about CMA testing for these conditions: pediatricians reported more benefits than risks³¹. Interestingly, pediatricians’ expectations in our study were similar to parents’ expectations identified here³¹. This may mean that the overall optimism regarding genetic testing, starting with medical recommendations and clinicians’ expectations, could translate in a similar optimism in parents. On the other hand, parents anticipated much more negative impacts associated with testing. In the clinical context, it is important to find ways to inform parents of the probability of abnormal genetic results for their individual children, and what this could mean for them. They should know that the clinical diagnosis of their child will likely not be affected by a genetic diagnosis, that intervention to help their child learn, progress and function in society is unlikely to be affected by genetic results and that a positive or negative genetic test does not automatically mean that their child will improve or deteriorate. On the other hand, parents should also know that genetic testing can be beneficial to them: for some parents, results will decrease anxiety and help make decisions about reproduction. Parents in this study were able to differentiate the potential impacts for them, as opposed to their child.

This study has limitations. First of all, the interviews were performed about one month after the blood draw. It is possible that some parents had more difficulties remembering information about testing due to this delay. We also included only parents of children met at CHU Ste-Justine, a tertiary medical center. Considering that children with developmental disorders are frequently assessed in first-line health care services and that genetic testing can be

prescribed by primary care physicians, children included in the study might represent more severe cases and our findings might not be representative of the views of parents with children with milder conditions.

In conclusion, this study demonstrates that most parents of children with GDD and ASD seem to remember genetic testing for their child but many parents did not remember or understand CMA. In addition, parents expect a lot from genetic testing. They have a diagnostic and therapeutic misperception of genetic results: many parents are waiting for this test thinking this will finally enable them to understand and help their child. On the other hand, parents also had many concerns. Because of the frequency of abnormal results in these conditions and how these translate into practice, parental expectations may be unrealistically high and are therefore unlikely to be met in the majority of cases. Although professional associations recommend genetic testing for these conditions, we should reflect about the fact that these recommendations were largely based on the fact that test yield was higher than previously available tests, rather than clear evidence of clinical utility or personal utility for patients and families. These results highlight the importance of personalized care for the child and the family and ensuring that parents have realistic expectations about potential results of CMA testing. It may be that in some cases, delaying genetic testing could be appropriate. Additional research is necessary to explore whether results of the genetic testing had the expected impacts for the child and the family. Tools and guidelines to help parents understand their child's developmental disorder (clinical diagnosis) and the potential reasons, benefits and negative impacts of genetic testing may empower parents.

Compliance with ethical standards

Financial support

Isabelle Tremblay received financial support (scholarship) from the CHU Sainte-Justine, the Faculty of Medicine of University of Montreal and the Fondation du Grand Défi Pierre Lavoie. Anne-Marie Laberge received financial support from the Canadian Institutes of Health Research and the Fonds de Recherche en Santé du Québec. Annie Janvier receives financial support from the Fonds de Recherche en Santé du Québec.

Ethical approval

All procedure performed in this study were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. This study was approved by the ethical board of the CHU Sainte-Justine.

Informed consent

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References⁹

1. Baxter AJ, Brugha TS, Erskine HE, Scheurer RW, Vos T, Scott JG. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychol Med* 2015; 45: 601-613. ¹³³
2. Nygren G, Cederlund M, Sandberg E, Gillstedt F, Arvidsson T, Carina Gillberg I. et al. The prevalence of autism spectrum disorders in toddlers: A population study of 2-year-old Swedish children. *J Autism Dev Disord* 2012; 42: 1491-1497. ¹³⁵
3. Public Health Agency of Canada. *Autism spectrum disorder among children and youth in Canada 2018: A report of the national autism spectrum disorder surveillance system*. Public Health Agency of Canada, Ottawa, March 2018. ²⁸²
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC, 2013.¹
5. Valla L, Wentzel-Larsen T, Hofoss D, Slinning K. Prevalence of suspected developmental delays in early infancy: Results from a regional population-based longitudinal study. *BMC Pediatrics* 2015; 15: 215, <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0528-z>.³²
6. Manning M, Hudgins L. Professional practice and guidelines Committee. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics provide for detection of chromosomal abnormalities. *Genet Med* 2010; 12: 742-745. ²⁶⁸
7. Michelson DJ, Shevell MI, Sherr MH, Moeschler JB, Gropman AL, Ashwal S. Evidence report: Genetic and metabolic testing on children with global developmental delay,

⁹ Les nombres placés en exposants à la fin de la référence correspondent à leurs places dans les références bibliographiques intégrées à la fin de la thèse.

- Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of neurology and the practice committee of the child neurology society. *Neurology* 2011; 77: 1629-1635. ²¹³
8. Moeschler JB, Shevell M, American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. *Pediatrics* 2006; 117: 2304-16. ²⁰⁸
 9. Moeschler JB, Shevell M, Committee on Genetics. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics* 2014; 134: e903-e918. ¹⁰¹
 10. Shaffer LG, American College of Medical Genetics Professional Practice and Guidelines Committee. American College of Medical Genetics guideline on the cytogenetic evaluation of the individual with developmental delay or mental retardation. *Genet Med* 2005; 7: 650-4. ²⁰⁹
 11. Sherman S, Pletcher BA, Driscoll DA. Fragile X syndrome: Diagnostic and carrier testing. *Genet Med* 2005; 7: 584-7. ²¹⁰
 12. Shevell M, Ashwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D, et al. Practice parameter: Evaluation of the child with global developmental delay: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2003; 60: 367-80. ²⁰⁹
 13. Beaudet L. The utility of chromosomal Microarray Analysis in Developmental and Behavioral Pediatrics. *Child Dev* 2013; 84: 121-32. ¹⁹
 14. D'Arrigo S, Gavazz F, Alfei E, Zuffardi O, Montomoli C, Corso B. et al. The diagnostic yield of array comparative genomic hybridization is high regardless of severity of

- intellectual disability/developmental delay in children. *J Child Neurol* 2016; 31: 691-699.²¹
15. Dawson AJ, Riordan D, Tomiuk M, Konkin D, Anderson T, Bocangel P. et al. Cytogenetic microarrays in Manitoba patients with developmental delay. *Clin Genet* 2009; 75: 498-500. ¹⁸
 16. Bremer A, Giacobini M, Erikssonm M, Gustavsson P, Nordin V, Fernell E et al. Copy number variation characteristics in subpopulations of patients with autism spectrum disorders. *Am J Med Genet A* 2011; 156: 115-124. ²⁶
 17. Tammimies K, Marshall CR, Walker S, Kaurm G, Thiruvahindrapuram B, Lionel A.C. et al. Molecular diagnostic yield of chromosomal microarray analysis and whole-exome sequencing in children with autism spectrum disorder. *JAMA* 2015, 314: 895-903. ²⁹
 18. Adam MP, Justice AN, Schelley S, Kwan A, Hudgins L, Martin CL. Clinical utility of array comparative genomic hybridization: Uncovering tumor susceptibility in individuals with developmental delay. *J Pediatr* 2009; 154: 143-146. ²²²
 19. Coulter ME, Miller DT, Harris DJ, Hawley P, Picker J, Roberts AE et al. Chromosomal microarray testing influences medical management. *Genet Med* 2011; 13: 770-776. ²²¹
 20. Saam J, Gudgeon J, Aston E, Brothman AR. How physicians use array comparative genomic hybridization in results to guide patient management in children with developmental delay. *Genet Med* 2008; 10: 181-186. ²²⁴
 21. Shur N, Gunn S, Feit L, Oh AK, Yatchmink Y, Abuelo D. The role of new genetic technology in investigating autism and developmental delay. *Medicine & Health/Rhode Island* 2011; 94: 134-137.²⁷²

22. Chen KT, Ma GC, Chang TM, Chen M. Array-CGH identification of cryptic submicroscopic imbalances in handicapped children when their mothers are seeking subsequent pregnancies. *Chromosome Res* 2011; 19: S205-S206. ²⁷³
23. Kiedrowski LA, Owens KM, Yashar BM, Schuette JL. Parents' perspectives on variants of uncertain significance from chromosome microarray analysis. *J Genet Couns* 2016; 25: 101-111. ²³¹
24. Krabbenborg L, Vissers LE, Schieving J, Kleefstra T, Kamsteeg EJ, Veltman et al. Understanding the psychosocial effects of WES test results on parents of children with rare diseases. *J Genet Couns* 2016; 25: 1207-1214. ²³⁴
25. Wilkins EJ, Archibald AD, Sahhar AD, White SM. ``It wasn't a disaster or anything``: Parent's experience of their child's uncertain chromosomal microarray result. *Am J Med Genet A* 2016; 170: 2895-2904. ²³⁵
26. Frankel LA, Pereira S, McGuire A.L. Potential psychosocial risks of sequencing newborns. *Pediatrics* 2016; 137: S24-29. ²³⁸
27. Raymond, FL. Genetic services for people with intellectual disability and their families. *J Intellect Disabil Res* 2003; 47: 509-514. ²⁷⁴
28. Van Hoyweghen I, Rebert L. Your genes in insurance: From genetic discrimination to genomic solidarity. *Per Med* 2012; 9: 871-877. ²⁸³
29. Ellison JW, Ravnan JB, Rosenfeld JA, Morton SA, Neill NJ, Williams MS et al. Clinical utility of chromosomal microarray analysis. *Pediatrics* 2012; 130: e1085-e1095. ²¹⁷
30. Henderson LB, Applegate CD, Wohler E, Sheridan MB, Hoover-Fong J, Batista DA. The impact of chromosomal microarray on clinical management: a retrospective analysis. *Genet Med* 2014; 16: 657-664. ²²³

31. Tremblay I, Laberge AM, Cousineau D, Carmant L, Rowan A, Janvier A. Paediatricians' expectations and perspectives regarding genetic testing for children with developmental disorders. *Acta Paediatr* 2017; 107: 838-844. ²⁸⁴
32. Chen LS, Xu L, Huang TY, Dhar SU. Autism genetic testing : A qualitative study of awareness, attitudes, and experiences among parents of children with autism spectrum disorders. *Genet Med* 2013; 15: 274-281. ²⁸⁵
33. Lingen M, Albers L, Borchers M, Haass S, Gartner J, Schroder S. et al. Obtaining a genetic diagnosis in a child with disability: impact on parental quality of life. *Clin Genet* 2016; 89: 258-266. ²³²
34. Creswell JW. *Research design: Qualitative, quantitative and mixed method approaches*. 2nd edition. Thousand Oaks (CA), Sage Publications, 2003. ²⁷⁵
35. Denzin NK, Lincoln YS. *Handbook of qualitative research*. 2nd edition. Thousand Oaks (CA), Sage Publications, 2000. ²⁷⁶
36. Hsieh HF, Shannon SE. Three approaches to qualitative content analysis. *Qual health res* 2005; 15: 1277-1288. ²⁸⁶
37. Castro FG, Kellison JG, Boyd SJ, Kopak A. A methodology for conducting integrative mixed methods research and data analyses. *J Mix Methods Res* 2010; 4: 342-360. ²⁵⁰
38. Kayrouz N, Milne SL, McDonald JL. Social disadvantage and developmental diagnosis in pre-schoolers. *J Paediatr Child Health* 2017; 53: 563-568. ²⁷⁸
39. Linsell L, Malouf R, Morris J, Kurinczuk JJ, Marlow N. Prognostic factors for poor cognitive development in children born very preterm or with very low birth weight: A systematic review. *JAMA Pediatrics* 2015; 169: 1162-1172. ²⁷⁹

40. Thomaidis L, Zantopoulos GZ, Fouzas S, Mantagou L, Bakoula C, Konstantopoulos A. Predictors of severity and outcome of global developmental delay without definitive etiologic yield: a prospective observational study. *BMC Pediatrics* 2014; 14: 40. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-40>.²⁸⁰
41. Barak-Levy Y, Atzaba-Poria N. Paternal versus maternal coping styles with child diagnosis of developmental delay. *Res Dev Disabil* 2013; 34: 2040-2046.²⁸¹
42. Bester J, Cole CM, Kodish E. The limits of informed consent for an overwhelmed patient: Clinician's role in protecting patients and preventing overwhelm. *AMA J ethics* 2016; 18: 869-896.²⁷⁷

Table 1: Characteristics of children who participated and non-participants

	PARTICIPANTS N=57	NON PARTICIPANTS N=55	p-value (Chi-square test)*
Lived with both parents	81%	93%	0.06
Parents born in Canada	61%	48%	0.17
Speak another language than French at home	35%	48%	0.16
Diagnosis GDD ASD	47% 53%	58% 42%	0.24 0.25
Referral clinics Development Neurology Genetics	49% 31% 20%	56% 19% 25%	0.46 0.14 0.53
Results of CMA Normal Abnormal VUS	89% 9% 2%	83% 9% 8%	0.36 1.00 0.14

Chi-square test for two proportions in independent samples.

Table 2: Parents' expectations regarding the usefulness of the results of CMA testing

RESULTS	Most helpful	Least helpful
IMPACT FOR THE CHILD		
Normal	34%	15%
Abnormality related to the developmental disorder	42%	15%
Abnormality of unknown clinical significance	0%	50%
Don't know	8 %	9%
None of the above	4 %	2 %
Unsure	13%	9%
IMPACT FOR THE FAMILY		
Normal	42%	15%
Abnormality related to the developmental disorder	38%	15%
Abnormality of unknown clinical significance	0%	59%
Don't know	9%	4%
None of the above	2%	7%
Unsure	9%	0%

Figure 1a. Parental perceptions of the positive impacts of genetic tests for the child and for the family.

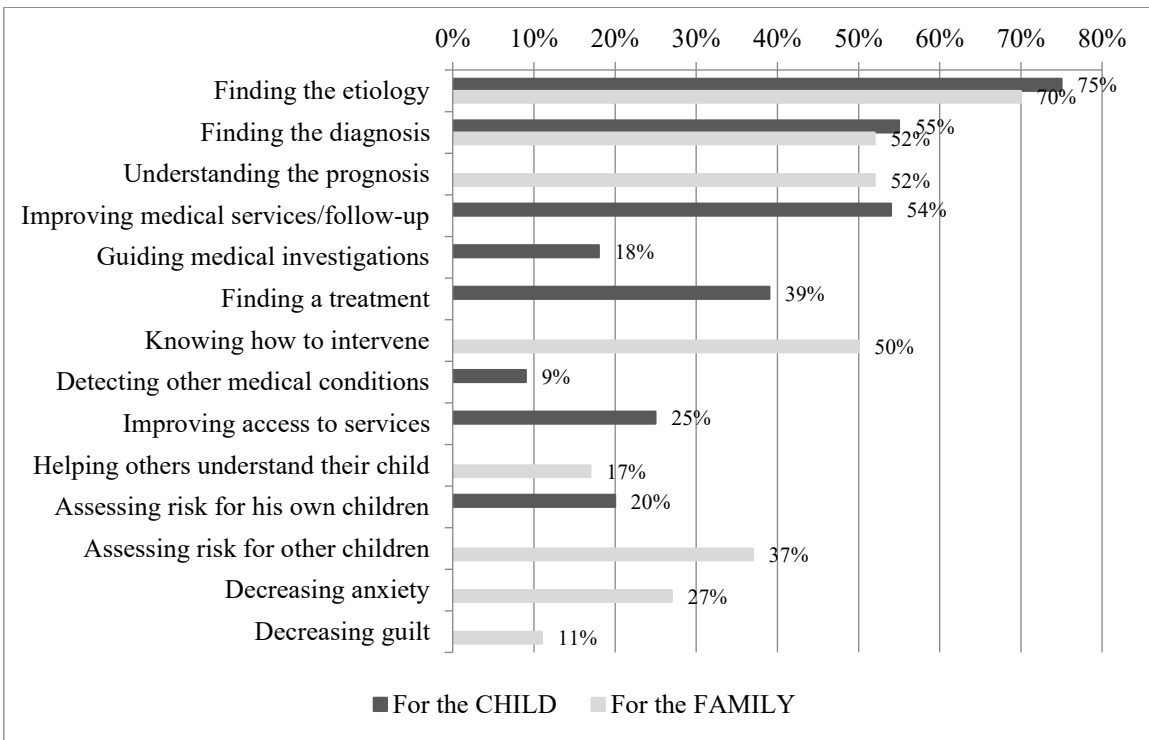
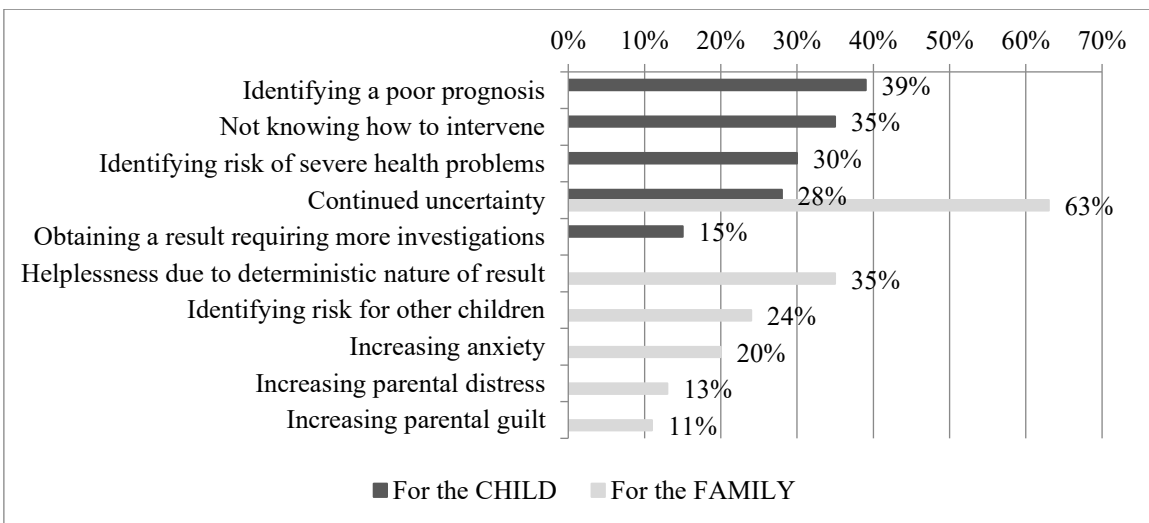


Figure 1b. Parental perceptions of the negative impacts of genetic tests for the child and the family.



Appendix: Phone interview guide

SECTION A: SOCIO-DEMOGRAPHIC AND GENERAL INFORMATION

1. How old are you?
2. In which country were you born?
3. If you were not born in Quebec, how long have you been living in Quebec?
4. Which language(s) do you speak at home?
5. What is the highest level of education that you have completed?
6. How old is your child?
7. With whom does your child live?
8. Do you have other children? If yes, how many children do you have?
9. Do these children have or have had a developmental delay? Autism? Behavioral problems? Learning disorders?
10. What is your child's diagnosis?
 - a) Global developmental delay
 - b) Language delay
 - c) Motor delay
 - d) Suspected autism spectrum disorder
 - e) Confirmed autism spectrum disorder
 - f) Other

11. Among the following statements, which one best describes your understanding of your child's diagnosis or condition?
- a) The doctor did not give me information on my child's diagnosis.
 - b) I don't understand my child's diagnosis at all.
 - c) I have difficulties understanding my child's diagnosis.
 - d) I understand my child's diagnosis well.
12. When a child has a developmental disorder, physicians frequently prescribe tests to find the cause. Do you remember if tests were ordered for your child?
13. If yes, which tests were performed?
14. When a child has a developmental disorder, physicians frequently order genetic tests to try to find the cause. Do you remember if genetic tests were performed for your child?

IF THE PARENT ANSWERED "YES" FOR QUESTION 14, CONTINUE WITH SECTION B. IF THE PARENT ANSWERED "NO" OR "I DON'T KNOW", CONTINUE WITH SECTION C.

SECTION B: QUESTIONS FOR THOSE WHO ANSWERED "YES" TO QUESTION 14.

15. During the appointment, the physician may have given you information about the genetic tests he wanted to order to find the cause of your child's developmental problem. Among the following statements, which one best describes your understanding of what he/she told you?
- a) The physician did not give us information about the genetic testing he wanted to order for my child.
 - b) I don't understand the genetic investigations he wanted to order for my child.
 - c) I have difficulties understanding the genetic investigations he wanted to order to my child.
 - d) I understand the genetic investigations he wanted to order for my child.
16. On a scale of 0 to 5 (0 = not at all, 5 = very well), how well do you understand why the physician ordered a genetic test for your child?
17. What do you expect the genetic tests could bring to your child?
18. What do you expect the genetic tests could bring to you and your family?

19. On a scale of 0 to 5 (0 = not at all, 5= very worried), how worried were you when the physician talked to you about genetic tests?
20. If the parent answered 1-5, ask: What worried you about the genetic tests?
21. When genetic testing is done, different results can be found. Results can be a) normal, b) abnormal and explain your child's difficulties or c) abnormal but with unknown significance. According to you, what do you expect the result of your child's genetic tests to be?
22. According to you, which result would be most helpful for your child?
- a) Normal
 - b) Abnormal result that explains the child's difficulties
 - c) Abnormal result of unknown significance
 - d) Doesn't know
23. How could the genetic test results help your child?
24. According to you, what result would be most helpful for you and your family?
- a) Normal
 - b) Abnormal result that explains the child's difficulties
 - c) Abnormal result of unknown significance
 - d) Doesn't know
25. How could the genetic test results help you and your family?

26. According to you, which result would be least helpful for your child?

- a) Normal
- b) Abnormal result that explains the child's difficulties
- c) Abnormal result of unknown significance
- d) Doesn't know

27. Why would this result be the least helpful for your child?

28. According to you, which result would be least helpful for you and your family?

- a) Normal
- b) Abnormal result that explains the child's difficulties
- c) Abnormal result of unknown significance
- d) Doesn't know

29. Why would this result be the least helpful for you and your family?

30. Sometimes, physicians use a genetic test called a «CMA». It is a test that can see if there are extra or missing parts in a person's chromosomes. Do you remember if this test has been done for your child?

31. If yes, could you tell me in your own words what you understood of this test?

SECTION C: QUESTIONS FOR THOSE WHO ANSWERED "NO" OR "I DON'T KNOW" TO QUESTION 14.

32. Sometimes, genetic tests are ordered for children who have a developmental delay like your child. What do you think of these types of tests?

33. Sometimes, physicians use a genetic test called a «CMA». It is a test that can see if there are extra or missing parts in a person's chromosomes. Do you remember if this test has been done for your child?

If yes, continue to question 34.

If no, end the interview here.

34. If yes, could you tell me in your own words what you understood of this test?

35. On a scale of 0 to 5 (0 = not at all, 5= very worried), how worried were you when the physician talked to you about this test?

36. If the parent answered 1-5, ask: What worried you about this test?

37. When genetic testing is done, different results can be found. Results can be a) normal, b) abnormal and explain your child's difficulties or c) abnormal but with unknown significance. According to you, what do you expect the result of your child's CMA to be?

38. According to you, which result would be most helpful for your child?

- a) Normal
- b) Abnormal result that explains the child's difficulties
- c) Abnormal result of unknown significance
- d) Doesn't know

39. How could the CMA results help your child?

40. According to you, what result would be most helpful for you and your family?

- a) Normal
- b) Abnormal result that explains the child's difficulties
- c) Abnormal result of unknown significance
- d) Doesn't know

41. How could the CMA results help you and your family?

42. According to you, which result would be least helpful for your child?

- a) Normal
- b) Abnormal result that explains the child's difficulties
- c) Abnormal result of unknown significance
- d) Doesn't know

43. Why would this result be the least helpful for your child?

44. According to you, which result would be least helpful for you and your family?

- a) Normal
- b) Abnormal result that explains the child's difficulties
- c) Abnormal result of unknown significance
- d) Doesn't know

45. Why would this result be the least helpful for you and your family?

I thank you for the time you spent answering my questions.

**CHAPITRE 6: PARENTAL PERSPECTIVES REGARDING THE IMPACTS OF
GENETIC TESTING FOR CHILDREN WITH DEVELOPMENTAL
DISORDERS¹⁰**

¹⁰ Tremblay, I., Laberge, AM, Cousineau, D., Carmant, L., Rowan, A., & Janvier, A. Parental perspectives regarding the impacts of genetic testing for children with developmental disorders. Sera soumis au Journal of Paediatrics en décembre 2018.

Mise en contexte

Comme démontré lors de la dernière étude, plusieurs parents semblent avoir du mal à comprendre les tests génétiques prescrits chez leurs enfants. Différentes attentes sont aussi formulées dont le désir d'avoir un diagnostic ou la possibilité de découvrir la cause sous-jacente. Par contre, plusieurs parents espèrent que les tests génétiques permettront de guérir ou de traiter l'enfant et qu'ils pourront informer les parents ainsi que les professionnels sur la meilleure manière dont ils peuvent intervenir auprès de leur enfant.

Dans la dernière étude, nous avons fait un retour avec les parents un an après le CGH afin de préciser les impacts qu'ont eus les résultats de ce test pour l'enfant et pour les membres de sa famille. Cette étude a été réalisée en collaboration avec Dre Anne-Marie Laberge, Dre Dominique Cousineau, Dr Lionel Carmant, Madame Anita Rowan (parent-partenaire) et Dre Annie Janvier. Tous les collaborateurs ont contribué de manière significative à la préparation du protocole de recherche, à la création du guide d'entrevue et à la rédaction de l'article scientifique. Enfin, Dre Janvier a aussi participé à la codification et à l'analyse des données.

Abstract

OBJECTIVE: To explore parental perspectives regarding expectations, benefits, and impacts of chromosomal microarray (CMA) testing for their child with neurodevelopmental disorders.

STUDY DESIGN: A year after CMA testing, semi-structured interviews were conducted with parents of children with a diagnosis of global developmental delay or autism spectrum disorder. Parents were asked about their expectations and actual impacts of CMA testing. Mixed methods were used to analyze results and thematic analysis was performed to analyze open-ended questions.

RESULTS: 59 parents were approached and 39 participated (66%); 20% did not remember CMA testing had been performed and 21% reported that their child did not have an etiological diagnosis. With CMA testing, parents expected to have a diagnosis (42%), understand the cause of their child's difficulties (71%) and for further interventions/treatments (23%). One year after testing, 71% reported both positive and negative impacts. Positive impacts included understanding the cause (55%) and receiving information about the condition (45%). CMA results influenced parental answers: many parents considered normal results to be this "good news" and reported this decreased their anxiety and increased their hope for the future; parents reported more positive and negative impacts after receiving an abnormal or uncertain result and were more likely to feel hopeless and to believe that their child's condition was not amenable to change.

CONCLUSION: Parents have high expectations regarding CMA testing, so these expectations are unlikely to be met. They also hold erroneous beliefs, based on biological determinism. More support is needed for these families when performing CMA testing.

Keywords: autism spectrum disorder, global developmental delay, array comparative genomic hybridization (aCGH), genetic testing, chromosomal microarray (CMA) testing, therapeutic misconception, decision-making, clinical ethics, parental perspectives, informed consent.

Abbreviations:

ASD: Autism Spectrum Disorder

aCGH: Array comparative genomic hybridization

CMA: Chromosomal microarray

GDD: Global Developmental Delay

VUS: Variant of Unknown Significance

Every year, about 1-3% of the children are diagnosed with Global Developmental Delay (GDD)¹ and 1% of children receive a diagnosis of Autism Spectrum Disorder (ASD)^{2, 3}. Genetic testing is recommended in the investigation of children with these disorders, which include analysis for Fragile X syndrome as well as chromosomal microarray (CMA)⁴⁻¹⁰. With genetic testing, abnormal results can be found in up to 10-25% of children with GDD¹¹⁻¹³ and in up to 5-10% with ASD^{11, 14, 15}. Abnormal results of CMA testing may include 1) abnormal results explaining the condition, 2) variants of unknown significance (VUS) and/or 3) incidental findings related to other physical or mental health problems.

In the literature, it is frequently suggested that genetic testing might 1) help the parents and the child understand the child's difficulties¹⁶⁻²⁰, 2) help the parents and the child to understand the prognosis and have realistic expectations¹⁶⁻²⁰, 3) facilitate access to adapted services²¹⁻²⁴, 4) improve the quality of the medical follow-up²²⁻²⁶ and 5) allow the parents and the child to make informed reproductive decisions¹⁶⁻²⁰. On the other hand, negative impacts of genetic testing have also been suggested, such as stigmatization, discrimination, difficulty in accessing health insurance as well as various psychological adverse outcomes^{17, 18, 27-29}.

In a recent study, we investigated parental expectations regarding CMA testing for their children with developmental problems³⁰. Parents often had diagnostic and therapeutic misconceptions about CMA testing in this population: they hoped to identify an etiological diagnosis and to find interventions for their children³⁰. In the current study, we aimed to explore the impacts of CMA testing and investigate whether their expectations were met.

METHODS

Participants and setting

CHU Sainte-Justine is a tertiary academic hospital in Montreal, the largest mother-child hospital in Canada. The neurodevelopmental clinic sees most children who are referred with a suspicion of developmental disorder. After a diagnosis of GDD or ASD, pediatricians generally prescribe a chromosomal microarray (CMA) and Fragile X testing. Parents receive information about testing and are asked to sign a consent form prior to testing. When results of testing are normal, parents are contacted by phone and the results are sent to their primary care provider. When a result is abnormal, parents are informed in person or by phone about the result and referred for a genetics evaluation. All investigations are covered by the provincial health care system.

Between November 2015 and May 2016, parents of children who had a CMA prescribed after a diagnosis of GDD and/or ASD the year before -and did not have exclusion criteria- were offered to participate. Exclusion criteria were: parents who did not speak French or English, and children under youth protection or who were adopted (parents unavailable).

Procedure

Information about the study and consent forms were sent to parents by mail. Two weeks later, the parents were contacted by phone. Parents who were willing to participate returned the signed consent forms before being interviewed. The interviews were tape-recorded and transcribed. With the permission of parents, children's' medical charts were

reviewed for relevant information, including the CMA test result. This study was approved by the Research Ethics Committee of the CHU Sainte-Justine Research Center.

Interview guide

An interview guide was created by the investigators (one of the authors and research partner is a parent) using results from two previous investigations in our institution^{20, 30}. The interview guide included quantitative questions as well as open-ended questions related to parents' understanding of the test, expectations, and impact of CMA testing.

Statistics and analyses of open-ended questions

Quantitative analyses were performed using SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.). A thematic analysis was performed to analyze the answers to the open-ended questions³¹⁻³³. The themes were developed independently by two investigators. Themes and subthemes were identified and rigorously defined. Two investigators used this codification tree to independently analyze 20 interviews. Discrepancies were resolved by consensus and involving a third investigator. Then, codification themes and sub-themes were confirmed in 20 interviews with 100% agreement in coding. The remainder of the interviews were coded by the main investigator (IT)³³. Using mixed methods, the frequencies of themes invoked by parents were also described.

RESULTS

Participants' characteristics

During the study period, 177 children were evaluated at the developmental clinic and genetic testing (CMA) was ordered for 76 of these children. Sixty-two parents had agreed to CMA testing and 3 met exclusion criteria. Thus, parents of 59 children were approached to participate in the study; 39 accepted to participate (66% participation): 14 fathers and 25 mothers (including four couples). Their children were on average 3.8 years old. (Table 1).

CMA results were normal for 69% of children, 18% had a pathogenic CMA result and 13% had a VUS. No significant difference in the type of CMA result was found between the families of participants and non-participants (Table 1).

1. Parental understanding

Parents were asked to describe their child's diagnosis. The majority (79%) accurately reported their child's developmental diagnosis, but 21% reported that their child did not have a diagnosis and that they were still being investigated to know the name of the condition/diagnosis.

“They told us that our son is delayed. He doesn't talk. If we find the illness, we will have a diagnosis.” (Mother of a boy with GDD)

All 7 parents of children with abnormal CMA results remembered CMA testing but 20% of the participants overall did not remember CMA testing. When asked to describe the test, most parents (71%) reported that a genetic test aimed to identify if the problem came from their family.

“I think they were looking for some chromosomes or anything else in the family that we didn’t know about. What are the risks of her getting it?”

(Mother of a girl with ASD and VUS)

Parents of children with abnormal results gave more details and reported that genetic testing could also include parents.

“We looked for anomalies on every chromosome. They found an anomaly [...] on chromosome 2. After, we were tested.” (Mother of a girl with GDD and VUS)

2. Expected benefits of genetic testing for the child and the family

When asked to describe their expectations regarding the potential benefits of genetic testing for their child, parents invoked 6 themes including the possibility to find the cause or a diagnosis, to find an intervention, to guide further investigations, to facilitate access to clinical services, to help the child understand his/her own difficulties and for their child’s future reproductive decisions (Table 2). Many parents (45%) reported expecting no positive impact on their child.

Many parents (52%), when asked about benefits for their child, answered by referring to benefits for themselves, such as their reproductive decisions. In addition, 10% of parents said that they did CMA testing for research and not for clinical reasons.

“We only did it to contribute to research. With research, we can prevent and know how to intervene with these children.” (Mother of a girl with ASD and VUS)

Parents were also asked to describe their expectations about CMA testing for them and their family (See Table 3). Among the potential benefits for parents and family, the following themes came up: 1) to help parents and family understand the cause of the developmental disorder, 2) to know how to intervene as a parent, 3) to plan for the future, 4) for reproductive decisions, and 5) to decrease parental anxiety and guilt. Some parents (36%) only reported that they consented to CMA testing to follow medical recommendations whereas 19% reported they did not report any expectations for them or their family.

3. Positive and negative impacts of genetic testing

We asked the parents who remembered CMA testing was done (n =31) about the results and the impacts of testing: the majority (71%) reported both positive and negative impacts (Table 4). Among the impacts described by parents, some themes were only described as positive, such as understanding the cause of the child's disease (55%) and receiving information about the causative condition (45%) (Table 4).

“Having a diagnosis is going to make you get services and get services quickly. So, for example, considering that he has a genetic syndrome, we were put on the list for a speech therapist, physical therapist, and psychologist. These things would not have happened without the diagnosis.” (Mother of a boy with GDD and pathogenic result)

The majority of themes were associated with both positive and negative impacts (Table 4). For instance, CMA testing both increased and decreased parental anxiety:

“It was a relief when they said that it was not the Prader-Willi syndrome. This illness is very serious.” (Father of a boy with GDD and normal CMA results)

“You know, I’m pregnant now. I am worried about this baby. The genetic tests did not really tell us anything. I mean... We don’t know if the genetic problem that my daughter has might be transmitted to this baby”. (Mother of a girl with ASD and VUS)

Parents also had different experiences about the guilt they experienced after CMA testing:

“The positive impact is that we know that his developmental delay is caused by his genetics. As parents, we felt guilty. At least, we now feel less guilty because we know that we didn’t have any control over it.” (Mother of a boy with GDD and abnormal result)

“I feel guilty because now I know I have transmitted this to my daughter.” (Mother of a girl with GDD and abnormal result)

Having an etiological diagnosis and a potential prognosis was also experienced differently by parents. In some children, results of CMA testing revealed abnormal results with a poor prognosis (e.g. Smith-Magenis syndrome, Angelman syndrome). Abnormal results were frequently associated with emotional distress. On the other hand, some parents also felt relieved, even when the results were abnormal.

“When they explained the diagnosis, it was terrible and we were distressed. It was a shock for us. In his diagnosis, there are some terrible things. We were desperate. It is not just a delay that he will overcome and he will be ok for the rest of his life.”

(Mother of a boy with GDD and pathogenic deletion)

“We finally have the name of the illness, that’s a relief. It’s genetic so there is nothing we can do to change it. They said she would never be like other children.”

(Mother of a girl with GDD and pathogenic duplication)

How parents considered the future of the child and their hopes were also variable. Some families reported losing hope after whereas other families felt optimistic about the future:

“We weren’t sure that he might have a good job such as being a physician or something like that but now, after the test, we are relieved.” (Mother of a boy with GDD and normal results)

“Knowing that I transmitted it to my child was positive. I have never had problems and I have a normal life. I am very happy about it. It’s probably not serious.” (Mother of a boy with GDD and VUS)

“We have the diagnosis and there is nothing we can do about it. There is no medication or treatment and little hope. He will be like that for the rest of his life.” (Mother of a boy with GDD and pathogenic deletion)

The impacts on reproductive decisions were also different from a parent to another, depending on genetic results.

“Because it is not hereditary, this is good and we might have more children. We are not worried that the other children could have the same syndrome.” (Father of a boy with GDD and a normal result)

“He has a serious diagnosis and there is nothing we can do to change it. We don’t have any spare time or energy. We can’t have another baby, not even a pet.” (Mother of a boy with GDD and pathogenic deletion)

Genetic results influenced the parents’ answers. When results were normal, the majority of parents reported that genetic testing had neither positive nor negative impacts and 25% reported positive impacts on their level of anxiety and on their hope for the future (Table 4). When an abnormal result explained the child’s developmental issues, many more positive and negative impacts were also reported (Table 4).

4. Communication of CMA results

The majority of parents (78%) reported that they communicated or would communicate genetic results to family and friends. Their most frequent motivations were to help others either understand their child’s condition (61%), decrease their anxiety (39%) and/or for their reproductive decisions (6%).

“At least, we can explain to our family why she is like that. It also explains why I’m also like that. Also, maybe my sister has the same thing.” (Mother of a child with GDD and VUS)

“We wanted them to know it. They were worried about our daughter’s illness.”
(Mother of a girl with GDD and normal result)

Most parents (83%) reported that, in the future, they would inform their child. Most frequent motivations were the right of the child to know, the possible impacts on health care management and reproductive decisions.

“We want to inform her. At least, she could inform her physician if there is something to look for.” *(Mother of a girl with GDD and VUS)*

“Because it is her health. She has the right to know what happens and what is going on with her.” *(Mother of a girl with GDD and normal result)*

“If she wants to have children, she will need to know it.” *(Mother of a girl with GDD and VUS)*

5. Attitudes about whole genome sequencing

The last part of the interview was to explore parental attitudes about whole genome sequencing (WGS). After a short description of WGS, parents were asked whether they would wish for this test to be done for their child. Half (46%) reported that they would agree to have WGS performed in their child. Motivations included helping manage their child’s condition and plan for the future.

“I want to make sure he has nothing. [...] After that, we could find solutions. I want the best care for my son.” *(Mother of a boy with GDD and normal result)*

“It would be interesting to know if there is a thing that we may prevent or do for his condition.” *(Mother of a boy with ASD and normal result)*

“I like to plan. It is better to know what will happen and to plan instead of being in the uncertainty and wait until something happens.” (Mother of a boy with pathogenic deletion)

“It is really important to find the cause even if it is difficult. If we could find the cause, we could treat his illness.” (Mother of a boy with ASD and normal result)

Parents who were not interested in WGS either reported they already had answers (CMA testing was abnormal) or refused because of the potential of genetic findings related to other conditions and/or to allow their child to have an open future:

“It’s scary. I don’t want to know if she could have Alzheimer or cancer. There is MS, there is Parkinson... [...] I would then be scared for my whole life.” (Mother of a girl with ASD and VUS)

“I want her to have a happy life. I don’t want her to worry about the illnesses that she might have when she will be older.” (Mother of a girl with GDD and normal result).

Discussion

Genetic testing in children with developmental disorders has become the standard of care. Despite this, empiric studies exploring family perspectives are scarce. We have investigated, one year after testing, parental perspectives and the impacts of CMA testing in particular.

The majority of parents remembered that CMA testing had been done. Although all parents received information and signed a consent form before testing, some of them did

not remember the test a year later, mostly parents of children with a normal CMA result. Although the majority of parents had a general idea about CMA testing, some did not understand the test. Different factors might have influence parental recall and comprehension of CMA testing. Some parents may feel overwhelmed by the information received related to diagnoses, some may experience emotional issues.³⁴ The way they received the results was not investigated (by phone, by their primary physician, etc.) and this also may have influenced recall. Describing genetic testing in lay terms can be challenging, some parents might also have had difficulties understanding the information due to many factors^{34, 35}. A year later, the recall may also be influenced by the parents' perception of the importance of the CMA test and its results relative to other aspects of the child's care in that same year. Finally, many parents reported accepting the test because it was recommended; they may have trusted physicians and not have remembered what they were told about the test.^{34, 35}

As also reported in another cohort, some parents reported that their child did not have a diagnosis, mainly parents of children with GDD. It seems that for many parents, GDD is not a diagnosis. They may be waiting for a "real" diagnosis, to explain why their child has GDD. Despite the fact that GDD is a diagnosis in itself, physicians are trained to look for the etiology of clinical diagnoses, so it is possible that physicians also don't see GDD as the end of the diagnostic process.

Parents' expectations, one year after testing, were very similar to those we found when we interviewed pediatricians.²⁰ Pediatricians were generally mostly positive; only a minority anticipated potential harms. On the other hand, pediatricians did not think CMA testing would lead to a cure and rarely expected it would improve a child's management.²⁰

Indeed, CMA testing for GDD/ASD is unlikely to have an impact on interventions, except for rare specific genetic conditions³⁰. However, for children with well-known genetic syndromes such as Smith-Magenis or Angelman syndromes, guidelines on healthcare management are available and can help the management of potential complications. It is possible that with more complex genetic testing such as Whole Genome Sequencing, the diagnostic yield would be larger, but it would be surprising to find many diagnoses that would point to a specific treatment that would significantly improve or “cure” developmental disorders. It seems many parents do not understand this and expect genetic testing will help to find a cause, therefore an intervention.

Some parents, when asked about benefits for their child, report benefits for themselves, such as to decrease their guilt and/or to be able to make reproductive decisions. A child with serious disabilities exists within a family, not in isolation and their condition affects the whole family, so it is not surprising that for many parents when asked about their child’s interests, speak about the family’s interests³⁶.

Many parents reported positive impacts of CMA testing, but many also described harms. Interestingly, finding a genetic cause for a disability can either increase or decrease guilt, depending on the parent. In the interviews, many of the themes related to the need for these parents to find a way to help their child, to be good parents. If they found the reason, the genetic cause, then, they would know what to do, how to intervene better. It seems many parents are waiting for the “next step”, but genetic testing is unlikely to lead to effective interventions.

Many parents believed the results of the CMA as deterministic in terms of their child’s prognosis, even though the child’s prognosis does not solely depend on the presence

or absence of a chromosomal abnormality. Although for many parents a genetic result enables them to understand and prepare for the future, some parents reported feeling hopeless after an abnormal test and believed that the condition of their child was not amenable to change. On the other hand, parents of children with normal results reported more hope, as if the condition was more likely to improve. Normal CMA results were indeed often considered to be “good news” for many parents, who reported being optimistic about the future and /or that there were no risks for future pregnancies, even though a normal CMA result does not completely exclude an underlying genetic cause.

This search for hope, control, and action is understandable. These parents are vulnerable and have children with heterogeneous conditions generally without clear causes and without “cures”. Parents hope to find interventions or “a reason”, but perhaps physicians need to ensure that parents have realistic expectations. Interventions are needed to help parents adjust to living with uncertainty, with concerns for the future, about their child’s long-term outcome. The answer to parents’ hopes and expectations may not be necessarily be found by continuing the diagnostic and treatment odyssey. As physicians consider the “next step”, additional investigations to find a cause not likely to influence interventions should not be the only consideration: increased attention should be given to interventions that will promote parental resilience and coping.

This study has limitations. The interviews were performed about twelve months after the blood test. This can affect information recall, particularly for parents of a child with a normal result. In addition, we included only parents of children met by a pediatrician working in the developmental clinic of a tertiary Canadian academic center. The results of this study may not be generalizable in other settings.

These results highlight the importance of exploring parental expectations before genetic testing to make sure they have realistic expectations and that they are informed about the potential impacts of testing. Considering that some parents might also be overwhelmed when their child receives a GDD or ASD diagnosis, it might be best to postpone discussions related to genetic testing to another time. Finally, more psychological or psychosocial support might be necessary before, during and after genetic testing.

Acknowledgments

We would like to thank every parent who participated in this study. We would also like to thank Venitia Langlois and Steffany Grondin for their contribution to this study.

Financial support

We want to thank the CHU Sainte-Justine, the Medicine Faculty of the University of Montreal and the Fondation du Grand Défi Pierre Lavoie for their financial support towards supporting ongoing student salary for this study.

Conflicts of interest

The authors have no conflict of interest to declare.

References

1. Valla L, Wentzel-Larsen T, Hofoss D, Slinning K. Prevalence of suspected developmental delays in early infancy: Results from a regional population-based longitudinal study. *BMC Pediatrics* 2015; 15, 215, <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0528-z>.³²
2. Baxter AJ, Brugha TS, Erskine HE, Scheurer RW, Vos T, Scott JG. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychol Med* 2015; 45: 601-613. ¹³³
3. Nygren G, Cederlund M, Sandberg E, Gillstedt F, Arvidsson T, Carina Gillberg I et al. The prevalence of autism spectrum disorders in toddlers: A population study of 2-year-old Swedish children. *J Autism Dev Disord* 2012; 42: 1491-1497. ¹³⁵
4. Belanger SA, Caron J. Evaluation of the child with global developmental delay and intellectual disability. *Paediatr Child Health* 2018; 23: 403-410. ²⁰⁶
5. Manning M, Hudgins L. Professional practice and guidelines Committee. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics provide for detection of chromosomal abnormalities. *Genet Med* 2010; 12: 742-745. ²⁶⁸
6. Michelson DJ, Shevell MI, Sherr MH, Moeschler JB, Gropman AL, Ashwal S. Evidence report: Genetic and metabolic testing on children with global developmental delay, Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of neurology and the practice committee of the child neurology society. *Neurology* 2011; 77: 1629-1635. ²¹³

7. Moeschler JB, Shevell M, American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. *Pediatrics* 2006; 117: 2304-16.²⁰⁸
8. Moeschler JB, Shevell M, Committee on Genetics. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics* 2014; 134: e903-e918.¹⁰¹
9. Shaffer LG, American College of Medical Genetics Professional Practice and Guidelines Committee. American College of Medical Genetics guideline on the cytogenetic evaluation of the individual with developmental delay or mental retardation. *Genet Med* 2005; 7: 650-4.²⁰⁹
10. Sherman S, Pletcher BA, Driscoll DA. Fragile X syndrome: Diagnostic and carrier testing. *Genet Med* 2005; 7: 584-7.²¹⁰
11. Beaudet L. The utility of chromosomal Microarray Analysis in Developmental and Behavioral Pediatrics. *Child Dev* 2013; 84: 121-32.¹⁹
12. D'Arrigo S, Gavazz F, Alfei E, Zuffardi O, Montomoli C, Corso B. et al. The diagnostic yield of array comparative genomic hybridization is high regardless of severity of intellectual disability/developmental delay in children. *J Child Neurol* 2016; 31: 691-699.²¹
13. Dawson AJ, Riordan D, Tomiuk M, Konkin D, Anderson T, Bocangel P. et al. Cytogenetic microarrays in Manitoba patients with developmental delay. *Clin Genet* 2009; 75: 498-500.¹⁸

14. Bremer A, Giacobini M, Eriksson M, Gustavsson P, Nordin V, Fernell E et al. Copy number variation characteristics in subpopulations of patients with autism spectrum disorders. *Am J Med Genet A* 2011; 156: 115-124. ²⁶
15. Tammimies K, Marshall CR, Walker S, Kaurm G, Thiruvahindrapuram B, Lionel AC. et al. Molecular diagnostic yield of chromosomal microarray analysis and whole-exome sequencing in children with autism spectrum disorder. *JAMA* 2015; 314 : 895-903. ²⁹
16. Chen KT, Ma GC, Chang TM, Chen M. Array-CGH identification of cryptic submicroscopic imbalances in handicapped children when their mothers are seeking subsequent pregnancies. *Chromosome Res* 2011; 19: S205-S206. ²⁷³
17. Kiedrowski LA, Owens KM, Yashar BM, Schuette JL. Parents' perspectives on variants of uncertain significance from chromosome microarray analysis. *J Genet Couns* 2016; 25: 101-111. ²³¹
18. Krabbenborg L, Vissers LE, Schieving J, Kleefstra T, Kamsteeg EJ, Veltman et al. Understanding the psychosocial effects of WES test results on parents of children with rare diseases. *J Genet Couns* 2016; 25: 1207-1214. ²³⁴
19. Wilkins EJ, Archibald AD, Sahhar AD, White SM. ``It wasn't a disaster or anything``: Parent's experience of their child's uncertain chromosomal microarray result. *Am J Med Genet A* 2016; 170: 2895-2904. ²³⁵
20. Tremblay I, Laberge AM, Cousineau D, Carmant L, Rowan A, Janvier A. Paediatricians' expectations and perspectives regarding genetic testing for children with developmental disorders. *Acta Paediatr* 2017; 107: 838-844. ²⁸⁴

21. Adam MP, Justice AN, Schelley S, Kwan A, Hudgins L, Martin CL. Clinical utility of array comparative genomic hybridization: Uncovering tumor susceptibility in individuals with developmental delay. *J Pediatr* 2009; 154: 143-146. ²²²
22. Coulter ME, Miller DT, Harris DJ, Hawley P, Picker J, Roberts AE et al. Chromosomal microarray testing influences medical management. *Genet Med* 2011; 13: 770-776. ²²¹
23. Saam J, Gudgeon J, Aston E, Brothman AR. How physicians use array comparative genomic hybridization in results to guide patient management in children with developmental delay. *Genet Med* 2008; 10: 181-186. ²²⁴
24. Shur N, Gunn S, Feit L, Oh AK, Yatchmink Y, Abuelo D. The role of new genetic technology in investigating autism and developmental delay. *Medicine & Health/Rhode Island* 2011, 94: 134-137. ²⁷²
25. Ellison JW, Ravnan JB, Rosenfeld JA, Morton SA, Neill NJ, Williams MS et al. Clinical utility of chromosomal microarray analysis. *Pediatrics* 2012; 130: e1085-e1095. ²¹⁷
26. Henderson LB, Applegate CD, Wohler E, Sheridan MB, Hoover-Fong J, Batista DA. The impact of chromosomal microarray on clinical management: a retrospective analysis. *Genet Med* 2014; 16: 657-664. ²²³
27. Frankel LA, Pereira S, McGuire AL. Potential psychosocial risks of sequencing newborns. *Pediatrics* 2016; 137: S24-29. ²³⁸
28. Raymond FL. Genetic services for people with intellectual disability and their families. *J Intellect Disabil Res* 2003; 47: 509-514. ²⁷⁴

29. Van Hoyweghen I, Rebert L. Your genes in insurance: From genetic discrimination to genomic solidarity. *Per Med* 2012; 9: 871-877. ²⁸³
30. Tremblay I, Grondin, S., Laberge, AM, Cousineau, D, Carmant, L, Rowan, A., Janvier, A. Diagnostic and therapeutic misconception: Parental expectations and perspectives regarding genetic testing for developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 2018; doi: 10.1007/s10803-018-3768-6. ²⁸⁷
31. Creswell JW. *Research design: Qualitative, quantitative and mixed method approaches*. 2nd edition. Thousand Oaks (CA), Sage Publications, 2003. ²⁷⁵
32. Denzin NK Lincoln YS. *Handbook of qualitative research*. 2nd edition. Thousand Oaks (CA), Sage Publications, 2000. ²⁷⁶
33. Hsieh HF, Shannon SE. Three approaches to qualitative content analysis. *Qual Health Res* 2005; 15: 1277-1288. ²⁸⁶
34. Barak-Levy Y, Atzaba-Poria N. Paternal versus maternal coping styles with child diagnosis of developmental delay. *Res Dev Disabil* 2013; 34: 2040-2046. ²⁸¹
35. Bester J, Cole CM, Kodish E. The limits of informed consent for an overwhelmed patient: Clinician's role in protecting patients and preventing overwhelm. *AMA J Ethics* 2016; 18: 869-896. ²⁷⁷
36. Ross LF, Saal HM, David KL, Anderson RR, American Academy of Pediatrics, American College of Medical Genetics. Technical report: ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Genet Med* 2013; 15: 234-245. ²⁵⁶

Table 1: Characteristics of the children whose parents participated and those whose parents did not participate in the study

	PARTICIPANTS n (%)	NON PARTICIPANTS n (%)	p-value (Chi-square)*
N	39	20	
Parents born in Canada	24 (62%)	7 (35%)	.05
Speak another language than french at home	22 (56%)	11 (57%)	.94
Two parents family	34 (87%)	17 (83%)	.68
Have brothers or sisters	23 (59%)	11 (57%)	.88
Diagnosis			
GDD	22 (56%)	10 (52%)	.77
ASD	17 (44%)	10 (48%)	.77
Results of CMA			
Normal	27 (69%)	16 (82%)	.29
Abnormal	7 (18%)	2 (9%)	.36
VUS	5 (13%)	2 (9%)	.65

* Chi-square test for two proportions in independent samples, $p < .05$

Table 2: Expected benefits of genetic testing for the child

Expected benefits	%	Exemples of citations
No expected benefits	45%	‘The diagnosis of ASD was useful but we understood genetic testing would not have any benefits.’
To know the cause, the diagnosis or the prognosis	42%	‘I knew she had a delay but I didn’t know if it would be permanent.’
To find a treatment or interventions	10%	‘If there was a treatment, it would be great. We could also start appropriate interventions sooner.’
To guide medical investigations	10%	‘At least, we would exclude certain illnesses or possibilities.’
To facilitate access to clinical services	10%	‘At least, if something was detected, access to appropriate services would be easier’
To help the child to understand his own difficulties	7%	‘At least, she might understand why she is like that and where it comes from.’
For the child’s reproductive decisions	7%	‘If he decided to have children, at least, he would know the risk of having autistic children. He will need to inform his girlfriend.’

Table 3: Expected benefits of genetic testing for the parents and the family

Expected benefits	%	Exemples of citations
To understand the cause of the developmental disorder	71%	“When you get news like that, all you want, are answers. What is causing this?”
To be a parent who follows medical recommendations	36%	“What I saw, it was a standard and they do it for everybody. As parents, we do what is best [...]”
To know how to intervene as a parent	23%	“After genetic testing, we would have had more tools to help.”
No positive impacts expected	19%	“We thought that it would change nothing.”
To predict the future	16%	“At least, we would stop thinking about what kind of problems or difficulties he will have when he will grow up.”
To guide parents’ reproductive decisions	13%	“I really wanted to have another child. We wanted to know the risks.”
To decrease parental anxiety	7%	“I worried about his future. With the test, it would remove the uncertainty and we would stop worrying about his future. ”
To decrease parental guilt	7%	“I feel guilty. It was our second child. Maybe I did not sit down and play with him enough. It would be helpful if the cause of his delay was genetic.”

Table 4: Description of impacts of genetic testing for the child and the family depending on the result of genetic testing

Impacts of genetic testing on parents	Positive impacts Total N= 39 (%)	Negative impacts Total N= 39 (%)	Positive impacts: normal genetic result N = 12 (%)	Negative impacts: normal genetic results N =12 (%)	Positive impacts; abnormal genetic results N= 7 (%)	Negative impacts: abnormal genetic results N= 7 (%)	Positive impacts: VUS N=5 (%)	Negative impacts: VUS N= 5 (%)
Informed about their child's diagnosis	10 (26%)	0 (0%)	3 (25%)	0 (0%)	5 (71%)	0 (0%)	2 (40%)	0 (0%)
Understanding the cause	12 (31%)	0 (0%)	3 (25%)	1 (8%)	6 (86%)	0 (0%)	3 (60%)	0 (0%)
Understanding their child's difficulties	10 (26%)	1 (3%)	2 (17%)	1 (8%)	7 (100%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)
Understanding the future/prognosis	9 (23%)	2 (5%)	2 (17%)	1 (8%)	5 (71%)	0 (0%)	2 (40%)	1 (20%)
Hope for a normal life	9 (23%)	3 (8%)	4 (33%)	1 (8%)	3 (43%)	2 (29%)	2 (40%)	0 (0%)
Concern for the child's future life	8 (21%)	15 (13%)	3 (25%)	1 (8%)	2 (29%)	2 (29%)	0 (0%)	2 (40%)
Explaining the diagnosis to others	9 (23%)	1 (3%)	3 (25%)	0 (0%)	4 (57%)	1 (14%)	2 (40%)	0 (0%)
Parental anxiety	4 (10%)	7 (18%)	3 (25%)	4 (33%)	1 (14%)	2 (29%)	0 (0%)	3 (60%)
Parental guilt	5 (13%)	5 (13%)	2 (17%)	1 (8%)	3 (43%)	1 (14%)	0 (0%)	3 (60%)
Reproductive decisions	4 (10%)	6 (15%)	3 (25%)	1 (8%)	1 (14%)	4 (57%)	0 (0%)	1 (20%)
Access to financial aid	8 (21%)	0 (0%)	1 (8%)	0 (0%)	4 (57%)	0 (0%)	3 (60%)	0 (0%)
Quality of health care services	4 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (57%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Access to services (in general)	5 (13%)	1 (3%)	1 (8%)	0 (0%)	3 (43%)	0 (0%)	1 (20%)	1 (20%)
Number of medical investigations	9 (23%)	2 (5%)	1 (8%)	0 (8%)	6 (86%)	0 (0%)	2 (40%)	1 (20%)

CHAPITRE 7 : DISCUSSION GÉNÉRALE

Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés principalement aux perspectives des médecins et des parents concernant l'utilisation et les impacts potentiels des tests génétiques effectués auprès des enfants présentant un RGD ou un TSA. Tel que décrit précédemment, les études qui ont été effectuées ont été créées afin de répondre aux objectifs de recherche suivants, c'est-à-dire (1) décrire l'utilisation des tests génétiques par les pédiatres québécois ainsi que leurs connaissances des lignes directrices (article 1), (2) explorer les attentes et perceptions des pédiatres prescrivant des CGH à des enfants présentant un RGD ou un TSA (article 2), (3) étudier la compréhension des parents des tests génétiques offerts ainsi que leurs attentes face à ces tests (article 3) et (4) explorer les impacts des tests génétiques pour l'enfant et sa famille (article 4). Dans le présent chapitre, un bref retour sur les principaux résultats sera effectué. Par la suite, une mise en relation sera présentée afin d'intégrer les résultats des différentes études présentées dans cette thèse. Cette discussion permettra aussi d'approfondir certains thèmes ou enjeux soulevés par les résultats présentés.

Résumé des principaux résultats

Dans le cadre de cette thèse, quatre études ont été effectuées afin d'explorer l'utilisation des tests génétiques ainsi que les perceptions des pédiatres sur les impacts possibles de ces tests pour les enfants et leurs familles. Les perspectives des parents concernant les impacts de ces tests ont aussi été explorées.

Dans la première étude, les résultats ont révélé que les pédiatres utilisent peu les tests génétiques lorsqu'ils évaluent des enfants présentant un RGD ou un TSA. En effet, bien qu'il existe plusieurs lignes directrices à ce sujet^{101, 206-209, 211-213}, seulement 20.6% des

pédiatres prescriraient un test génétique à un enfant présentant un RGD sans autres comorbidités (ex. consanguinité, microcéphalie). En outre, seulement 31.9% des pédiatres connaissent au moins l'une des lignes directrices. Ces résultats suggèrent que les pédiatres ont une faible connaissance des tests génétiques disponibles et des lignes directrices concernant l'utilisation de ces tests chez des enfants présentant des troubles développementaux. Ces résultats sont fort semblables à ceux obtenus par Mordaunt et al. (2014)²¹⁴ ainsi que par McKay et al. (2017)²¹⁵. En effet, d'après les résultats de l'étude réalisée par Mordaunt et al. (2014), la plupart des pédiatres ne prescriraient pas de tests génétiques à des enfants présentant un TSA (15.9% à 23.9% selon le type de test génétique)²¹⁴. Les pédiatres prescriraient peu de tests génétiques sauf s'ils présentaient aussi une déficience intellectuelle²¹⁵. En outre, même dans une étude réalisée récemment par Rutz et al. (2018)²¹⁶, les résultats démontraient que seulement 55% des pédiatres connaissent au moins une ligne directrice sur l'utilisation des tests génétiques chez les enfants présentant des troubles de développement. Bien que ce pourcentage soit légèrement plus élevé que celui obtenu dans le cadre de notre étude, il révèle tout de même qu'un grand nombre de pédiatres manquent de connaissances pour pouvoir utiliser les tests génétiques de manière optimale. Tel qu'il sera discuté ultérieurement, ces constatations soulèvent différents enjeux notamment en lien avec la formation continue et le soutien dont les pédiatres pourraient avoir besoin pour pouvoir utiliser des tests génétiques plus complexes tels que le CGH de manière adéquate.

Dans la deuxième étude, les attentes des pédiatres lorsqu'ils prescrivent un CGH à un enfant présentant un RGD ou un TSA ont été explorées. Selon les pédiatres, 36% des parents semblaient avoir de la difficulté à comprendre les tests proposés et environ 40%

d'entre eux semblaient anxieux par rapport aux tests génétiques. Ces résultats sont concordants avec les propos rapportés par les parents dans les études 3 et 4. Différents impacts positifs étaient attendus dont (1) la possibilité de clarifier le diagnostic (56%), (2) de comprendre la cause des difficultés de développement (55%), (3) d'avoir accès au diagnostic prénatal ou à un conseil génétique (43%), (4) d'améliorer les soins médicaux de l'enfant (15%) et (5) de diminuer l'anxiété ou la culpabilité des parents (8%). Les attentes des pédiatres correspondent à ce qui a été décrit dans la littérature^{187, 215, 217, 221-226}. Par contre, afin de mieux comprendre l'importance des test génétiques dans l'évaluation des enfants présentant un RGD ou un TSA, il était important d'explorer si les parents partageaient des attentes similaires et quels étaient les impacts de ces tests pour l'enfant et sa famille.

Lors des études effectuées auprès des parents, il a été constaté qu'un grand nombre de parents semblaient avoir du mal à bien comprendre les tests génétiques offerts. En effet, un mois après avoir effectué le prélèvement sanguin pour le CGH, la plupart se souvenaient vaguement que des tests génétiques avaient été effectués, mais 74% ne se souvenaient pas de la nature du test. De plus, 40% des parents d'enfants présentant un RGD attendaient les résultats des tests génétiques pour savoir quel était le diagnostic de l'enfant. Pour ces parents, il semble que le RGD ne constituait pas en tant que tel un diagnostic clinique. Lorsqu'ils ont été questionnés sur les bénéfices attendus des tests génétiques, leurs attentes étaient semblables à celles des médecins. En effet, les parents espéraient que les résultats des tests génétiques permettraient (1) de clarifier le diagnostic, (2) de déterminer la cause et (3) d'améliorer la qualité du suivi médical. Toutefois, 39% des parents souhaitaient que les résultats des tests génétiques permettent de guérir ou traiter l'enfant et 50% des parents

espéraient qu'ils pourraient savoir comment intervenir de manière appropriée avec leur enfant. Tout comme dans les études réalisées par Reiff et al.^{227, 228} ainsi que par Turbitt et al.²²⁹, les parents craignaient notamment qu'une condition génétique avec un pronostic sombre et permanente soit découverte (39%), qu'on ne sache toujours pas comment traiter l'enfant ou intervenir avec lui (35%) ou qu'ils demeurent dans l'incertitude quant à la cause des difficultés de l'enfant et à son avenir (63%)²²⁷⁻²²⁹.

Finalement, un an plus tard, 71% des parents rapportaient que les résultats des tests génétiques avaient eu à la fois des impacts positifs et négatifs. Les impacts positifs les plus fréquents étaient d'avoir pu comprendre la cause des difficultés de leur enfant (55%) et d'avoir eu plus d'informations sur les difficultés de leur enfant (45%). Des impacts négatifs étaient rapportés principalement lorsque le CGH avait révélé la présence d'une anomalie pathogène ou d'une anomalie de signification clinique incertaine. Les impacts négatifs les plus fréquemment rapportés étaient l'augmentation de l'anxiété, des préoccupations pour l'avenir et de la culpabilité. Certains parents rapportaient aussi une perte d'espoir par rapport au futur de leur enfant. Ces résultats sont fort semblables à d'autres études ayant exploré les impacts des tests génétiques^{225, 227-235}. Bien que la plupart des parents arrivent probablement à s'adapter à cette incertitude s'ils possèdent les ressources internes nécessaires et qu'ils reçoivent le soutien approprié, ce type de résultats met en lumière l'importance de bien accompagner les familles avant, pendant et après la divulgation des résultats du test génétique^{235, 236}.

En résumé, les résultats des études présentées dans cette thèse soulèvent différents questionnements ou enjeux auxquels il est capital de s'attarder. Dans les prochaines pages, une attention plus particulière sera portée aux éléments suivants : (1) Les impacts cliniques

du manque de connaissances des pédiatres sur les tests ainsi que les barrières à l'utilisation adéquate des tests génétiques, (2) les responsabilités déontologiques des médecins et les impacts de la relation patient-médecin sur les soins offerts, (3) les défis liés au consentement aux tests génétiques chez les parents ainsi que l'importance des facteurs psychologiques dans les perceptions des résultats des tests génétiques et (4) les enjeux socioéconomiques liés à l'utilisation des tests génétiques.

L'utilisation des tests génétiques : les défis à relever

Dans le cadre de cette recherche, les résultats ont révélé qu'il existe une sous-utilisation des tests génétiques par les pédiatres évaluant des enfants présentant un RGD ou un TSA. Les raisons sous-jacentes à cette sous-utilisation des tests génétiques et aux faibles connaissances ne sont pas claires. Or, étant donné le rôle prédominant des pédiatres dans l'évaluation des enfants avec un RGD ou un TSA, il convient d'explorer les éléments qui peuvent contribuer à cette sous-utilisation. En plus du manque de familiarité des pédiatres avec les tests génétiques et les lignes directrices sur l'utilisation des tests génétiques auprès des enfants présentant de tels troubles, différentes barrières internes et externes peuvent aussi contribuer à cette sous-utilisation. Dans les prochaines pages, les défis à relever pour une utilisation plus appropriée et juste des tests génétiques seront décrits.

Accessibilité et connaissance des tests génétiques

Tel que démontré dans l'étude 1, les pédiatres québécois utilisent moins les tests génétiques que ce qui est recommandé par les associations médicales. Par contre, d'après

les résultats, les médecins qui œuvrent dans des centres hospitaliers universitaires semblent utiliser ces tests plus fréquemment et être plus familiers avec les lignes directrices. Selon les résultats de certaines études, les caractéristiques des soins de santé offerts et facilement accessibles peuvent contribuer à la prescription ou non de tests génétiques. Dans certains pays (ex. États-Unis), les tests génétiques ne sont pas tous couverts par le régime d'assurance maladie public. Ceci constitue certainement une limite importante à l'utilisation des tests génétiques. D'ailleurs, d'après les résultats d'une étude réalisée par Rutz et al. (2018)²¹⁶, différentes barrières influençaient la décision des pédiatres américains de prescrire des tests génétiques dont le long délai avant de pouvoir rencontrer un généticien ou un conseiller en génétique (74%), la faible couverture des tests génétiques par le système d'assurance maladie public ainsi que par les compagnies d'assurance (55%), et le manque d'accessibilité à des services spécialisés en génétique dans leur région (15%). Or, au Québec, la plupart des tests génétiques dont le CGH sont couverts par le régime d'assurance maladie public. Par conséquent, les considérations financières pour l'enfant et sa famille ne sont probablement pas une contrainte significative à l'utilisation des tests génétiques. Toutefois, tel que suggéré par Rutz et al. (2018)²¹⁶, il est possible que les longs délais d'attente et la faible accessibilité aux services spécialisés en génétique constituent des embûches dans l'utilisation des tests génétiques en pédiatrie. En effet, peu de services de consultation en génétique médicale sont offerts sauf dans les centres hospitaliers universitaires. Puisque la plupart des pédiatres n'œuvrent pas dans ce type de milieu, les services spécialisés en génétique peuvent être moins faiblement accessibles. Ce manque d'accessibilité à ce type de services combiné avec les faibles connaissances sur les tests

disponibles peut contribuer à cette sous-utilisation des tests génétiques chez les enfants présentant un RGD ou un TSA²¹⁵⁻²¹⁹.

Tel que démontré dans l'étude 1, les connaissances des pédiatres concernant les tests génétiques et les lignes directrices sont souvent faibles. En effet, même pour des tests génétiques pourtant connus depuis plusieurs décennies (ex. caryotype, recherche du X-fragile), les médecins semblent peu familiers avec ces tests et leur utilisation. Ces résultats sont conformes à ceux obtenus précédemment par différents chercheurs^{214-216, 288, 289}. Bien entendu, avant de prescrire ce type de tests, il est nécessaire que les médecins possèdent suffisamment de connaissances pour pouvoir bien expliquer le test, comprendre son utilité, interpréter les résultats et pouvoir accompagner les patients ainsi que leur famille tout au long du processus d'évaluation^{214, 215, 216, 288, 289}. Or, le manque de connaissances sur ces tests pourrait amener les médecins soient à ne pas prescrire de tests génétiques aux enfants ou encore à prescrire ces tests pour suivre les guides de pratique clinique, mais sans en maîtriser l'utilisation^{214, 215, 216, 288, 289}. Afin de mieux identifier les besoins des pédiatres en matière de formation ou d'éducation, il est nécessaire de s'interroger sur les éléments qui constituent des barrières à l'intégration de connaissances sur les tests génétiques à la pratique médicale.

Barrières internes et externes à l'utilisation des tests génétiques

Les raisons expliquant le manque de connaissances des médecins peuvent provenir de différentes sources internes et externes. Par exemple, certains médecins ont fait leur formation médicale il y a plusieurs années. Or, les 20 dernières années ont été marquées par une augmentation très marquée des connaissances dans le domaine de la génétique et

dans le développement de tests génétiques de plus en plus précis. Bien que ceci soit hypothétique, il est possible que les médecins plus âgés aient été moins exposés aux notions et tests génétiques que les jeunes médecins. Dans un tel contexte, ces médecins peuvent se sentir moins compétents et moins à l'aise de prescrire des tests génétiques à des enfants²¹⁵⁻²¹⁹.

Il est aussi possible que les lignes directrices publiées par les associations médicales ne soient pas suffisamment bien disséminées notamment lorsqu'elles sont écrites par des associations s'adressant à des médecins spécialistes (ex. neurologues, généticiens)^{101, 206-213}. Bien que ces lignes directrices soient disponibles dans les revues publiées par ces associations ainsi que sur leur site internet, il est probable que plusieurs médecins ne les lisent pas soit par manque de temps ou par manque d'intérêt.

Même quand les médecins connaissent les lignes directrices, ceci ne signifie pas qu'ils suivront les recommandations. En effet, leur adhésion aux lignes directrices peut être influencée par des facteurs internes liés au médecin lui-même tel qu'un désaccord avec les recommandations, un faible sentiment d'efficacité, un doute concernant leur capacité à suivre les recommandations ainsi qu'un manque de motivation^{258-261, 265, 266}. Bien que la démocratisation des tests génétiques ait rendu plus facile l'accès à ces tests notamment pour les familles n'ayant pas facilement accès à des services de génétique, certains médecins peuvent aussi ne pas se sentir compétent pour parler des tests génétiques en tant que tels et des résultats de ces tests^{215-219, 255-257, 267}. En effet, tel que suggéré par les résultats d'une étude réalisée par McKay et al. (2017)²¹⁵, 77% des pédiatres rapportaient avoir besoin d'aide pour pouvoir interpréter les résultats des tests et accompagner adéquatement les familles avant, pendant et après les tests génétiques. Ce besoin important de soutien

éducatif rapporté par les pédiatres combiné avec la faible accessibilité aux services spécialisés en génétique médicale peut contribuer à la faible utilisation des tests génétiques.

Certaines barrières dites extérieures peuvent aussi contribuer à la sous-utilisation des tests génétiques auprès d'enfants présentant un RGD ou un TSA. Par exemple, le manque de temps pour pouvoir parler des tests et accompagner les familles dans leur prise de décision constitue certainement un défi pour la plupart des médecins. En effet, pour pouvoir transmettre toutes les informations nécessaires et pouvoir répondre aux questions des parents à un rythme qui leur est approprié, cela nécessite plus de quelques minutes. Par exemple, avant de prescrire un CGH chez un enfant présentant un RGD ou un TSA, il est recommandé qu'au minimum, les points suivants soient abordés : (1) les justifications pour lesquelles le test génétique pourrait être pertinent, (2) le déroulement du test, (3) les différents résultats possibles, (4) la possibilité que les parents doivent être testés ou que d'autres tests soient requis chez l'enfant afin de confirmer ou d'infirmer les résultats du CGH, (5) le risque de découvertes fortuites (ex, consanguinité, facteurs de risque à d'autres problèmes de santé physique ou mentale), (6) l'obtention fréquente de résultats de signification clinique incertaine (jusqu'à 20%), et (7) l'impossibilité du CGH de détecter toutes les anomalies génétiques et la possibilité que l'interprétation des résultats du CGH change dans le futur^{215, 290}. En outre, de manière à s'assurer que les parents comprennent bien les informations, qu'ils ont des attentes réalistes et qu'ils sont en mesure de donner un consentement libre et éclairé, il est nécessaire qu'un échange ait lieu sur leurs perspectives et que leurs questions aient été répondues à leur satisfaction^{291, 292}. Bien entendu, une discussion aussi complète requiert un temps considérable et il peut être difficile pour les pédiatres d'investir le temps requis pour avoir un entretien exhaustif avec les parents²⁶¹⁻²⁶³.

Enfin, tel que suggéré par différents chercheurs dont Reiff et al. (2013)²¹⁸, lorsque des services de génétique médicale sont potentiellement disponibles, certains médecins pourraient préférer référer les familles vers ces services plutôt que de procéder eux-mêmes aux investigations génétiques^{215-219, 267}.

Responsabilités déontologiques et impacts de la relation patient-médecin

Lorsqu'ils envisagent prescrire un test génétique à un enfant présentant un RGD ou un TSA, les médecins peuvent être confrontés aussi à deux défis particulièrement importants. En effet, il est possible que certains médecins vivent une certaine ambiguïté ou un dilemme liés à leurs responsabilités professionnelles ou déontologiques. De manière à s'assurer que les tests offerts soient dans le meilleur intérêt de l'enfant et de sa famille, une attention particulière doit aussi être portée aux attentes des médecins ainsi qu'à l'impact de la relation patient-médecin sur les prises de décision des parents en lien avec les soins offerts à l'enfant.

Responsabilités déontologiques

Les devoirs et responsabilités déontologiques devraient aussi être pris en ligne de compte dans la décision de prescrire ou non des tests génétiques à des enfants présentant un trouble développemental. En effet, les médecins mettent différentes stratégies en œuvre afin de respecter leur devoir professionnel. Par exemple, selon l'article 44 du code de déontologie du «Collège des Médecins du Québec»²⁹³:

«Le médecin doit exercer sa profession selon les normes médicales actuelles les plus élevées possibles. A cette fin, il doit notamment développer, parfaire et tenir à jour ses connaissances et ses habiletés».

Puisqu'il existe maintenant des lignes directrices claires sur l'investigation des enfants présentant un RGD ou un TSA et sur l'utilisation des tests génétiques chez cette clientèle, les pédiatres travaillant auprès de ces enfants ont l'obligation de garder leurs connaissances sur ces sujets à jour ainsi qu'à faire une utilisation appropriée de ces tests. Par contre, lorsque le médecin ne possède pas les compétences et connaissances nécessaires, il peut être tout à fait justifié que celui-ci ne prescrive pas de tests génétiques à l'enfant et qu'il choisisse plutôt d'orienter la famille vers des médecins ou professionnels possédant l'expertise nécessaire. En effet, tel que mentionné dans l'article 42 du code de déontologie du « Collège des Médecins du Québec »²⁹³ :

« Le médecin doit, dans l'exercice de sa profession, tenir compte de ses capacités, de ses limites ainsi que des moyens dont ils disposent. Il doit, si l'intérêt du patient l'exige, consulter un confrère, un autre professionnel, ou toute personne compétente ou le diriger vers l'une de ces personnes.»

Bien que les responsabilités déontologiques et les lignes directrices constituent des éléments importants pour déterminer la qualité des services offerts à un patient ou à sa famille, ceci ne devrait pas se substituer au devoir d'agir dans le meilleur intérêt du patient²⁹¹. En effet, même si ceci est recommandé par les associations médicales, il pourrait être justifié de ne pas prescrire un test génétique à un enfant pour différentes raisons (ex.

peu de bénéfices attendus, risques de détresse psychologique chez les parents, etc.). Par contre, dans ce cas, il serait souhaitable que le médecin l'explique tout de même à la famille, qu'il justifie ce choix et qu'il le documente au dossier médical de l'enfant.

En plus d'explorer ses responsabilités professionnelles et déontologiques, il est aussi nécessaire que le médecin s'interroge sur ses propres attentes concernant les bénéfices et risques potentiels de ces tests pour l'enfant et sa famille. Tout comme ce qui était rapporté dans la littérature, les résultats de nos études suggèrent que les pédiatres ont différentes attentes face aux impacts potentiels des tests génétiques. En effet, les pédiatres espèrent que les tests génétiques tels que le CGH permettront de préciser le diagnostic, d'identifier la cause des difficultés présentées par l'enfant et d'améliorer la qualité du suivi médical^{217, 221-224, 272}. Bien que les médecins semblent conscients que les résultats des tests génétiques ne permettront probablement pas de guérir l'enfant de son RGD ou de son TSA, l'amélioration potentielle de la qualité du suivi médical semble une motivation importante chez les pédiatres prescrivant des tests génétiques tels que des CGH. Bien qu'ils aient l'impression d'agir dans le meilleur intérêt de l'enfant et de sa famille en prescrivant des tests génétiques à un enfant, il est tout de même capital que le médecin prennent conscience de ses propres attentes concernant les bénéfices potentiels des tests génétiques et de l'impact possible de ses attentes sur la décision des parents d'accepter ou non de procéder à des tests génétiques chez leur enfant.

La relation patient-médecin : Impacts sur la prise de décision

Les résultats des études effectuées auprès des parents mettent en lumière la présence de plusieurs similitudes entre leurs attentes et celles des pédiatres. Il est possible que

certains parents nous aient fait part d'attentes similaires en raison du type d'information qu'ils ont reçues concernant les tests génétiques, de la manière dont les tests ont été présentés ainsi qu'aux impacts de la relation patient-médecin. En effet, les médecins entretiennent une relation particulière avec les patients et leur famille. Cette relation privilégiée peut avoir des impacts positifs sur la qualité des soins offerts, mais peut aussi constituer un défi au niveau de l'obtention d'un consentement libre et éclairé. Tel que révélé par quelques participants à nos études, certains parents pourraient accepter de faire des tests génétiques chez leurs enfants, car ils veulent suivre les recommandations médicales et avoir l'air d'être de « bons parents »²⁷⁷. Cette décision n'est pas nécessairement inappropriée, mais il est capital de s'assurer que les parents donnent réellement un consentement libre et éclairé et que les parents soient des partenaires avec le médecin dans la décision de procéder à des tests génétiques chez l'enfant.

Différentes approches ou modèles ont été proposés afin d'encadrer la relation entre les patients et les médecins. Parmi les différentes approches, le modèle de la décision partagée est probablement celui qui serait le plus approprié dans le contexte de l'utilisation des tests génétiques en pédiatrie. Dans ce modèle, il existe une collaboration entre le patient et le médecin. La prise de décision se fait sous forme de discussion où le patient ou ses représentants font part de leurs attentes, de leurs valeurs et de leurs préoccupations au médecin. Celui-ci transmet alors les informations pertinentes au patient ou à ses parents concernant les options possibles. Une discussion s'ensuit afin de déterminer l'option qui semble être dans son meilleur intérêt tout en étant en accord avec ses désirs^{291, 294}. Étant donné la complexité des enjeux liés à l'utilisation de tests génétiques tels que le CGH en pédiatrie ainsi que l'incertitude qui peut être associée aux impacts des résultats, ce type de

modèle serait probablement le plus bénéfique pour accompagner les familles avant, pendant et après les tests génétiques. Cependant, bien que cette approche semble celle qui favorise le mieux la collaboration patient-médecin ainsi que l'implication du patient dans les soins, elle constitue tout de même un grand défi. En effet, il est nécessaire que le médecin prenne le temps d'explorer avec les patients ou avec leurs familles leurs attentes, leurs valeurs et leurs préoccupations. Or, certains médecins peuvent se sentir inconfortables face à ce type de discussions et le manque de temps peut aussi constituer une embûche importante à l'établissement d'un tel partenariat^{261-263, 291, 294}. En outre, certains parents peuvent aussi avoir du mal à discuter de ces enjeux alors qu'ils vivent déjà beaucoup d'anxiété ou de détresse face aux difficultés de leur enfant^{278, 281}. Par conséquent, le modèle qui serait probablement dans le meilleur intérêt de l'enfant et de sa famille est celui visant une approche personnalisée. Cette personnalisation pourrait se manifester notamment en choisissant le « bon moment » pour parler des tests génétiques avec les parents et de transmettre aux parents les informations qui sont pertinentes pour eux. Une personnalisation appropriée pourrait faciliter la capacité des parents à décider ce qu'ils considèrent être dans le meilleur intérêt de leur enfant et de la famille tout en préservant une relation de confiance avec le médecin.

Les parents face aux tests génétiques : les défis du consentement et des perspectives

Dans les études effectuées chez les parents, les résultats ont mis en lumière la présence de deux enjeux importants touchant le consentement aux tests génétiques ainsi que la présence de différents facteurs psychologiques contribuant aux perceptions et

attentes des parents. Dans les prochaines pages, les défis relevant de ces deux sphères seront discutés.

Consentement

Dans le cadre de nos études, nous avons pu constater que plusieurs parents disent ne pas bien comprendre les tests génétiques qui ont été effectués chez leurs enfants. En effet, même si les parents semblent souvent se souvenir vaguement que des tests génétiques ont été faits chez leurs enfants, seulement 26% des parents se souviennent qu'un CGH a été effectué au cours du dernier mois et sont capables de donner quelques informations concernant ce test. Bien que la capacité de rétention des informations et la présence d'un délai entre la passation du test et l'entrevue puissent contribuer à ces difficultés de rappels, il est aussi possible que certains parents aient consenti aux tests génétiques sans les avoir bien compris. Ceci soulève différents enjeux au niveau du consentement lui-même.

Lorsqu'il désire prescrire un test ou un soin à un enfant, le médecin a le devoir d'obtenir le consentement de la personne visée. Lors de situations cliniques auprès de patients mineurs, les parents doivent consentir ou non à ces soins au nom de leur enfant^{292, 295}. Les parents doivent intégrer les différentes informations et déterminer ce qui est dans le meilleur intérêt de leur enfant^{292, 295, 296}. Or, donner un consentement libre et éclairé n'implique pas uniquement d'avoir reçu des informations concernant le test. En effet, autant dans un cadre clinique que scientifique, le consentement est déterminé principalement par 3 éléments : (1) la transmission des informations concernant les interventions proposées, (2) la compréhension des informations transmises et (3) le caractère volontaire de la participation à la recherche ou aux soins^{291, 297-299}.

Chez les parents, certains éléments peuvent compromettre, du moins temporairement, leur capacité à comprendre les informations qui leur sont communiquées en lien avec les tests génétiques offerts ou avec tout autre soin. Par exemple, plusieurs parents d'enfants présentant un RGD ou un TSA ont un faible niveau d'éducation ou de littératie^{119, 123}. Particulièrement chez les familles immigrantes, plusieurs parents démontrent une maîtrise variable du français ou de l'anglais. Ces éléments constituent certainement des défis pour pouvoir comprendre les informations transmises²⁹¹. En effet, en raison de leurs limites au niveau de la compréhension orale et écrite, certains parents d'enfants présentant un RGD ou n TSA pourraient avoir du mal à tenir compte de ces diverses informations pour pouvoir prendre une décision éclairée^{298, 300}. De plus, l'utilisation de vocabulaire technique ou scientifique, de termes médicaux ou de structures de phrases longues et complexes pourrait nuire à la compréhension des parents³⁰¹⁻³⁰³. Certains parents pourraient aussi accepter de procéder à des tests génétiques simplement parce qu'ils font confiance au médecin de leur enfant, qu'ils veulent suivre les recommandations ou encore, car ils veulent avoir l'air d'être de « bons parents »^{277, 281}. Finalement, il est important de se rappeler que les parents qui viennent de recevoir un diagnostic de RGD ou de TSA chez leur enfant peuvent vivre une détresse importante^{277, 279, 281}. Ceci peut nuire momentanément à leur capacité de comprendre les informations transmises et de mémoriser suffisamment d'informations afin de pouvoir prendre une décision libre et éclairée. Chez des parents qui présentent de la détresse psychologique suite à l'annonce d'un diagnostic, il est certainement préférable de reporter la discussion à une rencontre ultérieure ou de débiter la discussion avec les parents tout en les avisant que le test pourrait être effectué lors d'un rendez-vous de suivi s'ils le désirent.

Perspectives parentales et facteurs psychologiques

Les résultats des études présentées dans le cadre de cette thèse permettent d'identifier différentes attentes chez les parents acceptant de procéder à des tests génétiques chez leurs enfants. Tout comme chez les médecins, les principales raisons sont de pouvoir trouver la cause des difficultés de l'enfant, de connaître le pronostic et d'améliorer la qualité du suivi. Plusieurs parents espèrent aussi que ceci leur permettra de connaître le risque pour des grossesses futures. Ces attentes sont tout à fait réalistes et en accord avec les résultats des études portant sur les impacts généraux des tests génétiques^{187, 215-219, 222-226}.

Par contre, certains parents ont des attentes « irréalistes » ou des perceptions « erronées » concernant les impacts potentiels des tests génétiques pour leur enfant et pour les membres de la famille. Par exemple, certains parents s'attendent aussi que les résultats des tests génétiques permettront de déterminer le type de services et d'interventions appropriées et qu'ils auront plus facilement accès à des services pour leur enfant. Cette attente est peu en accord avec la réalité québécoise. En effet, au Québec, les services cliniques dont les services de réadaptation sont déterminés en fonction des besoins de l'enfant et de ses difficultés fonctionnelles. Les interventions offertes à l'enfant sont déterminées à partir de l'évaluation de l'enfant et du jugement clinique des professionnels plutôt qu'à partir des résultats des tests diagnostiques ou des investigations génétiques. Par contre, les résultats des tests génétiques peuvent tout de même avoir un léger impact sur l'accès à certains services. Par exemple, lorsque les résultats révèlent un risque accru de troubles neuropsychiatriques ou cognitifs, les enfants peuvent être plus facilement référés

vers des services de pédopsychiatrie ou de psychologie. Enfin, les résultats des tests génétiques peuvent tout de même informer sur les éléments à surveiller (ex. facteurs de risque pour des troubles de santé physique et mentale), et justifier une surveillance médicale accrue ou un dépistage précoce des difficultés potentielles.

Tout comme l'avait démontré Reiff et al. (2015)²²⁸, plusieurs parents espèrent que les résultats des tests génétiques permettront de déterminer comment guérir l'enfant de son RGD ou de son TSA²²⁸. Bien que ces perspectives soient excessivement positives et correspondent peu à la réalité clinique actuelle, les réactions de ces parents ne peuvent pas être considérées comme étant inappropriées. En effet, ces réactions et attentes peuvent être explicables par différents facteurs psychologiques fréquemment observés chez les parents chez qui un diagnostic difficile leur a été annoncé. L'annonce d'un diagnostic d'une condition chronique telle qu'un RGD ou un TSA constitue un événement grandement générateur de détresse et d'anxiété. Suite à l'annonce du diagnostic, les parents peuvent vivre différentes réactions telles qu'une réaction de choc, de l'anxiété, de la tristesse, des affects dépressifs et de la colère³⁰⁴⁻³⁰⁹. Plusieurs parents rapportent aussi un grand niveau de solitude et d'isolement, un faible sentiment de compétence, de la culpabilité et de grandes craintes par rapport à l'avenir^{304, 305, 307, 308, 310}. Suite à l'annonce d'un diagnostic de RGD ou de TSA, les parents doivent aussi revoir leurs conceptions de l'enfant désiré et de l'enfant réel³¹¹⁻³¹³. Néanmoins, lorsque les parents sont bien accompagnés et soutenus, ces réactions diminuent avec le temps et la plupart des parents arrivent à s'adapter à cette nouvelle condition^{16, 304, 313-315}. Puisque les réactions émotives sont particulièrement intenses dans les semaines suivant l'annonce d'un diagnostic de RGD ou de TSA, ces manifestations peuvent compromettre la capacité des parents à comprendre les

informations transmises lors du rendez-vous médical, à mémoriser les informations et à adopter des attentes réalistes. Par conséquent, plusieurs parents seraient probablement plus disponibles pour prendre une décision éclairée à un moment où leur détresse émotionnelle serait moindre.

Lorsqu'on regarde les impacts des tests génétiques pour l'enfant et sa famille, les parents rapportent des impacts variables d'une famille à l'autre et selon le type de résultats. Par contre, plusieurs parents semblent adopter des croyances de type déterministe, c'est-à-dire qu'ils considèrent que le résultat du test génétique est prédictif de l'avenir de l'enfant. Ces résultats sont semblables à ceux obtenus par Reiff et al., (2017)²³³. En effet, selon les résultats de leur étude, les parents d'enfants chez qui un résultat anormal a été détecté ont une vision plus concrète et permanente de la situation de leur enfant. En effet, selon les perceptions des parents, le résultat du test génétique vient souvent confirmer le diagnostic clinique ainsi que la permanence de cette condition chez l'enfant²³³. D'un autre côté, chez les parents d'enfants ayant eu un résultat normal, certains vont jusqu'à dire que, si aucune anomalie génétique n'est trouvée, cela signifie qu'avec les interventions appropriées, l'enfant deviendra « normal », c'est-à-dire qu'il sera éventuellement comme les autres enfants de son âge. Certaines personnes semblent considérer que, si ce n'est pas d'ordre génétique, cela signifie un meilleur pronostic et une plus grande efficacité probable des interventions²³³. Or, l'obtention d'un résultat normal aux tests génétiques ne signifie pas que le pronostic de l'enfant est nécessairement un retour vers la normalité. Il est d'ailleurs possible qu'il existe un autre type d'anomalie génétique sous-jacente et que les résultats d'autres tests diagnostiques révéleront une cause. Par exemple, chez les enfants présentant des RGD importants, mais chez qui les résultats des autres investigations étaient normaux,

des anomalies sont détectées avec le séquençage de l'exome (WES) dans 15-29% des cas^{316, 317}. Enfin, les résultats de différentes études effectuées auprès patients présentant des troubles de santé physique ou mentale révèlent que les personnes qui considèrent que leurs problèmes sont causés par une erreur génétique ont tendance à percevoir leurs conditions de santé comme étant moins traitables, plus graves et plus persistantes³¹⁸⁻³²⁰. Chez les parents d'enfants présentant un RGD ou un TSA, les croyances de type déterministe peuvent aussi influencer les perceptions des parents concernant l'efficacité potentielle des interventions ainsi que nuire à leur implication dans la mise en application des stratégies recommandées pour aider leur enfant.

D'après les résultats de nos études, plusieurs parents semblent vivre une grande anxiété et incertitude dans l'attente des résultats des tests génétiques ainsi que suite à la divulgation des résultats. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par d'autres chercheurs s'étant intéressés aux perspectives des parents^{231, 233-235, 290}. Considérant l'état limité de nos connaissances sur plusieurs des anomalies qui sont détectées grâce à des tests génétiques tels que le CGH, il est souvent impossible de prédire avec exactitude l'impact d'un résultat génétique sur le fonctionnement actuel et futur d'un enfant. Occasionnellement, les tests génétiques permettent de diagnostiquer des syndromes génétiques spécifiques, mais dont le pronostic développemental est souvent sombre (ex. Syndrome d'Angelman, syndrome de Smith-Magenis). Bien que l'annonce de ces diagnostics soit particulièrement préoccupante pour les parents, il est possible que pour ceux-ci, il sera plus facile de s'adapter à cette condition et à adopter des attentes réalistes par rapport à leur enfant³²¹⁻³²⁵. D'un autre côté, les personnes qui vivent dans l'incertitude peuvent avoir plus de difficultés à faire le deuil de l'enfant désiré et à s'adapter à la réalité

de leur enfant^{321, 325-329}. A long terme, l'incertitude chronique peut aussi avoir des impacts néfastes sur la santé physique et mentale de l'enfant et des membres de sa famille^{327, 330-332}.

Quand on regarde les impacts des résultats des tests génétiques, plusieurs parents rapportent des effets positifs ou négatifs sur le plan psychologique. Chez certains parents, les résultats des tests génétiques peuvent créer un soulagement, réduire le sentiment de culpabilité et promouvoir un plus grand espoir pour le futur^{225, 231, 233, 234}. D'un autre côté, il semble que, pour des résultats génétiques semblables, les parents rapportent des réactions psychologiques différentes qui peuvent affecter leur capacité d'adaptation au diagnostic clinique de l'enfant ainsi qu'aux résultats des tests génétiques^{281, 315, 333}. Bien que la cause de ces différentes perceptions ne soit pas déterminée, l'état de la littérature en psychologie nous permet de suggérer que deux facteurs principaux pourraient influencer les interprétations que les parents font des résultats des tests génétiques ainsi que leurs réactions suite à l'annonce de ces résultats. Par exemple, les personnes présentant des traits de personnalité se manifestant par une susceptibilité à l'anxiété sont plus susceptibles d'avoir du mal à tolérer l'incertitude liée aux tests génétiques^{313, 334}. De plus, les réactions adoptées par les parents lorsqu'ils sont confrontés à des situations stressantes (stratégies de coping) constituent certainement des facteurs importants^{305, 333}. En effet, les résultats de plusieurs études suggèrent que les parents qui adoptent des stratégies de coping basées sur les émotions (ex. revivre les affects, laisser une grande place à leurs réactions émotives, « ruminer » sur les situations, etc.) ont généralement beaucoup de difficultés à s'adapter aux difficultés développementales de leurs enfants que ceux adoptant des stratégies axées sur le problème (ex. recherche de stratégies pour aider l'enfant ou de solutions pour se sentir mieux)³³⁵⁻³³⁹. Enfin, la qualité du soutien social offert aux parents constitue un

élément important pour réduire la détresse parentale potentiellement associées aux tests génétiques^{234, 235}.

Enjeux sociaux

Finalement, notre réflexion concernant l'utilisation des tests génétiques ne peut se conclure sans prendre en ligne de compte les enjeux sociaux liés à l'allocation des ressources. En effet, la prescription de tests génétiques engendre des coûts importants. De plus, il existe des impacts considérables sur le plan des services cliniques. Par exemple, lorsqu'une anomalie génétique est détectée et que celle-ci pourrait être associée à des facteurs de risque pour différents troubles de santé physique et mentale, les médecins ressentent souvent la responsabilité de référer les patients à différents services médicaux ou professionnels afin de faire un dépistage précoce ou de s'assurer que l'enfant ne présente pas, pour l'instant, les conditions cliniques qui pourraient être associées à l'anomalie détectée^{217, 220-224}. Ceci entraîne sans contredit des coûts importants et peut hypothétiquement avoir des impacts sur l'accessibilité aux services pour les patients qui présentent des manifestations de différents troubles de santé.

Dans une perspective d'allocation de ressources, il convient aussi de se questionner sur les impacts que la prescription de différents tests diagnostiques peut avoir sur les autres services de santé offerts à la population. En effet, si, en tant que société, nous choisissons d'investir dans des tests effectués de façon standardisés, ceci engendre des coûts importants et réduit significativement l'argent qu'on peut investir dans d'autres services qui auraient peut-être davantage de bénéfices pour les patients et pour la population. Par exemple, actuellement, les parents qui viennent de recevoir un diagnostic de trouble

développemental chez leur enfant n'ont pas accès à un soutien psychosocial immédiatement suite à l'annonce du diagnostic. Or, les premières semaines suivant l'annonce d'un tel diagnostic sont souvent très difficiles à vivre pour les parents. En outre, la qualité du soutien reçu durant cette période prédit l'adaptation de ces mêmes parents aux difficultés actuelles et futures de leur enfant^{281, 305, 340, 341}. Ceci peut aussi avoir des impacts très marqués au niveau de la santé physique et mentale de tous les membres de la famille^{281, 305, 340, 341}. Dans ce contexte, il convient de se demander si, en tant que société, nous devrions investir davantage dans les services psychosociaux et professionnels afin de favoriser le développement de ces enfants ainsi que d'offrir un soutien adéquat aux familles.

En résumé, les résultats de cette thèse confirment qu'il y a une sous-utilisation des tests génétiques chez les enfants présentant un RGD ou un TSA, et ce, malgré l'existence de lignes directrices claires. Les parents et les médecins rapportent souvent des attentes similaires et qui peuvent, du moins partiellement, être répondues par les résultats de tests génétiques. Cependant, certains parents rapportent des attentes très élevées à l'égard des tests génétiques (ex. pouvoir guérir l'enfant) mais qui ne peuvent pas être atteintes pour l'instant. En effet, l'état des connaissances dans le domaine de la génétique et de la génomique ne permet pas, pour l'instant, de pouvoir trouver un traitement pour guérir les enfants de leur trouble de développement. Enfin, les résultats mettent en lumière l'importance d'améliorer le soutien offert par les médecins et les professionnels de la santé avant, pendant et après la passation de tests génétiques. Tel qu'il sera discuté dans le dernier chapitre de cette thèse, différentes stratégies pourraient possiblement améliorer les pratiques et la qualité du soutien offert à ces familles.

CHAPITRE 8 : CONCLUSION

En résumé, les résultats des recherches présentées dans le cadre de cette thèse soulèvent différents enjeux qui appartiennent au vécu des médecins et des parents. En effet, bien que des lignes directrices claires existent concernant l'utilisation des tests génétiques chez les enfants présentant un RGD ou un TSA, plusieurs médecins semblent peu maîtriser les tests en tant que tels et posséder de faibles connaissances concernant les lignes directrices. Tel que suggéré par les résultats d'une étude réalisée par McKay et al. (2017)²¹⁵, ce manque de connaissances peut aussi avoir des impacts sur l'homogénéité des pratiques entre les médecins œuvrant auprès de clientèles similaires. Par exemple, il peut y avoir une variabilité dans les informations qui sont transmises aux parents avant le test, dans les procédures mises en place pour aider les parents à prendre une décision éclairée ainsi que dans la manière dont les parents sont accompagnés après la divulgation des résultats des tests génétiques.

Les résultats des études présentées dans cette thèse révèlent aussi que les parents ont différentes attentes qui sont semblables à celles des médecins (ex. trouver la cause, préciser le diagnostic, améliorer les soins médicaux, connaître les risques pour les futures grossesses). Or, plusieurs parents semblent avoir des attentes irréalistes concernant les bénéfices potentiels des tests génétiques (ex. guérir l'enfant de son TSA) ou entretiennent des perceptions erronées concernant la signification des résultats des tests. Malheureusement, pour l'instant, les connaissances disponibles sur la plupart des anomalies génétiques détectées à l'aide d'un test génétique tel qu'un CGH sont restreintes et leurs impacts peuvent différer d'une personne à l'autre. Comme suggéré par Godfrey & Clark (2014)²⁹⁰, les résultats des tests génétiques peuvent générer de l'incertitude et de l'anxiété chez les parents. Par conséquent, de manière à réduire les impacts négatifs

possibles des tests génétiques pour l'enfant et sa famille, il est capital de s'interroger sur les manières d'aider les parents à prendre des décisions éclairées ainsi que sur les stratégies qui pourraient améliorer la qualité du soutien offert aux familles avant, pendant et après les tests génétiques.

Implications cliniques et scientifiques

Les résultats des études présentées dans le cadre de cette thèse ont, sans contredit, différents impacts à la fois sur les connaissances scientifiques et la pratique clinique auprès des enfants et de leur famille. Sur le plan scientifique, les études présentées sont parmi les premières à avoir exploré les perspectives des médecins et des pédiatres concernant le CGH. En effet, au moment où nous avons commencé à nous intéresser à ce sujet pour des motifs cliniques, pratiquement aucune étude n'avait été effectuée sur ce sujet. Dans les dernières études, de rares études ont été effectuées dans d'autres pays. Bien que les résultats de nos études confirment généralement les conclusions des autres recherches effectuées à ce sujet, ceci permet aussi de suggérer que les enjeux soulevés par les médecins et les parents ne sont pas liés à un contexte socioculturel particulier, mais plutôt aux impacts des tests eux-mêmes. Les conclusions de cette recherche ouvrent aussi la porte à d'autres études notamment avec l'utilisation de tests génétiques de plus en plus complexes et précis (ex. séquençage de l'exome et du génome). Sur le plan clinique, les résultats des études ont suscité différentes discussions au sein de certaines équipes multidisciplinaires du CHU Sainte-Justine concernant les manières d'améliorer les pratiques en lien avec la prescription du CGH ainsi qu'avec la divulgation des résultats. Les conclusions de ces recherches ont aussi permis d'identifier certains besoins de formation chez les médecins en lien avec les

tests génétiques en tant que tels et le soutien nécessaire avant, pendant et après le test génétique. Enfin, les résultats de ces recherches mettent en lumière l'importance d'améliorer le soutien offert aux familles avant, pendant et après les tests génétiques.

Limites des études

Bien entendu, les études présentées dans cette thèse comportent des limites énoncées dans les quatre articles. Par exemple, le sondage que nous avons effectué auprès des pédiatres québécois a été effectué il y a déjà quelques années. Or, le domaine de la génétique avance très rapidement et la disponibilité des tests génétiques est de plus en plus grande. Par conséquent, il est possible que plusieurs médecins se soient davantage familiarisés avec les tests génétiques ainsi qu'avec les lignes directrices publiées par les associations médicales. Dans cette même étude, le taux de participation était aussi relativement faible. Bien que la taille d'échantillon demeure tout de même importante, il est capital de garder en tête la possibilité que l'échantillon ne soit pas tout à fait représentatif de l'ensemble des pédiatres.

Dans l'étude 2 visant à explorer les attentes des médecins et leurs perceptions concernant les bénéfices et risques de prescrire un CGH à un enfant présentant un trouble de développement, nous avons eu une petite taille d'échantillon et nous nous sommes attardés spécifiquement aux pédiatres travaillant dans certaines cliniques de développement du CHU Ste-Justine. Il est possible que les réponses aient été différentes si nous avions inclus une plus grande variabilité de médecins (ex. neurologues, généticiens) ou de pédiatres œuvrant dans d'autres milieux. En outre, le questionnaire était court et devait être rempli rapidement pour que les médecins acceptent d'y participer et de

compléter cet outil chaque fois qu'ils prescrivait un CGH à un enfant présentant un trouble de développement. Si les médecins avaient eu davantage de temps, il est probable que leurs réponses auraient été plus élaborées et plus variées. Donc, il est possible que de nouveaux thèmes ou de nouveaux enjeux aient été soulevés.

Enfin, dans les entrevues avec les parents, nous avons eu un échantillon adéquat pour une recherche de type mixte. Bien qu'on ait démontré que les participants ne différaient pas significativement des non-participants sur le plan démographique, il est tout de même possible que les non-participants aient donné des réponses différentes des participants. En outre, certains biais ont pu être introduits dans la manière dont les questions étaient posées ou dont les propos des parents ont été analysés. Finalement, certains enjeux plus personnels aux parents n'ont pas été abordés (ex. stress parental, relation avec l'enfant, etc.). Par conséquent, certains questionnements demeurent présents notamment en lien avec les facteurs prédisant une meilleure adaptation face aux diagnostics de troubles développementaux ainsi que face à leurs réactions à l'égard des tests génétiques.

Suggestions de recherches futures

Les études présentées dans le cadre de cette thèse constituent une première étape afin d'explorer les impacts et enjeux liés à l'utilisation de nouveaux tests génétiques. Ces résultats constituent sans aucun doute une réflexion préliminaire afin de nourrir la réflexion sur l'utilisation de tests génétiques et génomiques plus avant-gardistes tels que le séquençage de l'exome et du génome.

Différentes études cliniques pourraient être mises en place afin de mieux accompagner les familles dans la prise de décision. Par exemple, en collaboration avec des parents et des professionnels de différentes disciplines (ex. conseillers en génétique), la création d'outils de vulgarisation sur les tests génétiques (ex. documents écrits, dépliants, vidéos) pourrait être intéressante afin d'explorer si ce type de stratégies pourrait avoir des impacts positifs sur la compréhension des parents des tests proposés. En outre, il serait indispensable que des études soient effectuées afin de préciser les facteurs qui contribuent à augmenter la résilience ou à faciliter l'adaptation des parents à l'annonce d'un diagnostic. L'exploration des facteurs influençant les réactions affectives et les interprétations cognitives des parents concernant les résultats des tests génétiques serait aussi pertinente. En effet, ceci pourrait permettre d'améliorer le dépistage des familles « à risque » et d'offrir un soutien plus approprié à ces parents avant, pendant et après les tests génétiques. Finalement, l'intégration de parents-ressources ou de parents-partenaires à l'élaboration des projets de recherche est capitale afin que les questions posées répondent bien aux expériences des parents et que les interventions proposées soient adaptées à leur réalité.

Suggestions de mise en applications cliniques

Comme mentionné précédemment, les résultats des études présentées dans cette thèse suggèrent qu'il existe une grande variabilité dans les connaissances des pédiatres sur les tests génétiques et les lignes directrices publiées par les associations médicales. De plus, l'utilisation de ces tests semble grandement varier d'un pédiatre à l'autre. Même au sein d'une même clinique ou équipe de travail, il peut exister de grandes différences dans les pratiques des médecins concernant la manière dont les tests génétiques sont présentés et le

type de suivi offert avant, pendant et après les tests génétiques. Bien que ceci soit hypothétique, il est possible que ce manque d'homogénéité dans les pratiques puisse avoir des impacts sur la qualité du suivi médical, de la prise en charge des enfants ainsi que sur la capacité des médecins à bien accompagner leurs patients chez qui des tests génétiques sont proposés. De manière à améliorer la qualité des services offerts aux enfants et aux familles, il convient de s'interroger sur les stratégies qui pourraient faciliter l'obtention d'un consentement éclairé, aider les parents à adopter des attentes réalistes et accompagner les parents avant, pendant ou après les tests génétiques.

Certaines propositions ou stratégies simples pourraient être mises en place afin de permettre aux parents de bien soutenir les parents dans leur prise de décision ainsi que dans leur compréhension de la signification des résultats des tests génétiques (voir tableaux 1, 2 et 3). Premièrement, il serait préférable qu'il y ait un délai entre cette première discussion sur ces tests et le moment où le consentement au test sera obtenu et que le prélèvement sanguin sera effectué. Ceci permettrait aux parents de réfléchir aux informations reçues ainsi que de poser plus de questions afin de clarifier leur compréhension. De plus, les parents pourraient en discuter avec leurs proches et prendre le temps de peser les pour et les contre^{299, 342-344}. Les parents seraient aussi possiblement dans un état psychologique plus approprié, car la souffrance reliée à l'annonce du diagnostic de RGD ou de TSA pourrait être moindre. Enfin, la remise d'un document écrit résumant et vulgarisant les informations relatives aux tests génétiques serait pertinente.

Lors de l'obtention du consentement, certaines stratégies pourraient être aidantes. Par exemple, autant au niveau de la communication orale qu'écrite, il est important d'adapter son niveau de vocabulaire et d'utiliser des structures de phrases adaptées à des

personnes ayant un niveau d'éducation égal ou inférieur à la 8^e année^{301, 345, 346}. De plus, il est préférable d'utiliser un vocabulaire simple et d'éviter l'utilisation d'une terminologie médicale ou complexe³⁴⁷. L'utilisation d'outils concrets (ex. dessins, pictogrammes, etc.) et d'analogies (ex. l'ADN est comparé à un code secret comprenant différentes informations) peut aussi faciliter la compréhension. Afin de s'assurer que ces outils répondent bien aux besoins des parents, la co-construction de ces outils avec des professionnels de la santé et des parents serait souhaitable.

Après la transmission des informations concernant le test et ses impacts potentiels, il pourrait être pertinent de poser des questions très précises aux parents afin de vérifier ce qu'ils ont compris des informations qui leur ont été communiquées. Ce type de stratégie pourrait être plus aidant que simplement de demander «Avez-vous des questions?». En effet, lorsqu'on aborde les parents avec ce type d'interrogation, la plupart des parents vont répondre qu'ils n'ont pas de questions alors qu'ils n'ont pas tout à fait compris. En effet, à cette question, il est possible que certaines personnes ne se rendent pas compte qu'ils n'ont pas bien compris ou préféreront se taire de peur de poser des questions qui pourraient «avoir l'air stupides»³⁴⁷. Finalement, l'approche du «teach-back» semble aussi prometteuse. Dans cette méthode, l'individu est invité à expliquer dans ses mots les informations qu'il a comprises. Ainsi, cela permet au clinicien de voir s'il a bien compris et de clarifier immédiatement les détails qui n'étaient pas bien compris^{301, 348-350}.

Autant dans le contexte clinique que dans le cadre de notre recherche, nous avons aussi pu constater qu'il n'existe pas de protocole ou d'homogénéité dans le retour des résultats des tests génétiques à la famille. En effet, dans le cadre de la recherche, plusieurs parents nous ont mentionné qu'ils n'avaient pas obtenu les résultats des tests génétiques et

certains ont souligné qu'ils les auraient reçus par une lettre envoyée à la maison. Or, ce manque d'homogénéité pourrait avoir des effets négatifs chez certaines familles notamment chez les parents qui ne se souvenaient pas d'avoir fait des tests génétiques chez leur enfant et chez qui les résultats des tests génétiques ont révélé la présence d'une anomalie. Plusieurs de ces parents réagissent avec une grande anxiété face aux résultats des tests génétiques. En outre, même chez les parents dont l'enfant a eu un résultat normal, l'absence de retour sur les tests génétiques suscite des interprétations différentes d'un parent à l'autre. Chez certaines familles, on remarque que les parents ont interprété l'absence de retour sur ces tests comme étant une bonne nouvelle (ex. « Pas de nouvelle, bonne nouvelle. »). Au contraire, d'autres familles ont réagi avec anxiété et même avec une certaine colère à l'égard du médecin, car ils sentent qu'ils n'ont pas obtenu les réponses et le soutien nécessaire. En effet, certains parents demeuraient dans l'incertitude et s'interrogeaient à savoir si le médecin avait ou non obtenu les résultats, si les résultats avaient été perdus ou si le médecin attendait le prochain rendez-vous pour leur annoncer une mauvaise nouvelle. Bref, il serait préférable qu'un retour soit effectué auprès des parents, et ce, peu importe le résultat du test génétique.

Enfin, les résultats des recherches présentées dans cette thèse nous amènent à nous questionner sur le type de soutien que les parents peuvent nécessiter avant, pendant et après les tests génétiques. En effet, plusieurs parents sont fragilisés sur le plan psychologique en raison de leurs préoccupations pour le développement et le bien-être de leur enfant. L'annonce du diagnostic de RGD ou de TSA constitue une épreuve psychologique en soi qui peut être associée à différentes réactions psychologiques telles que le choc, le déni, l'anxiété, la culpabilité, la perte d'espoir, etc. Certaines de ces familles peuvent avoir des

attentes irréalistes par rapport aux impacts des tests et ils pourraient nécessiter davantage de soutien psychosocial. Or, peu de personnes ont un accès immédiat à des services psychosociaux (ex. psychologie, travail social) ou à un conseiller en génétique. De manière à soutenir adéquatement les familles dans leur adaptation au diagnostic de leur enfant et à les aider à interpréter adéquatement la signification des résultats des tests génétiques, l'augmentation de l'accessibilité à de tels services serait pertinente.

Conclusion

Pour conclure, les résultats des études présentées dans le cadre de cette thèse nous ont permis de mieux comprendre les perceptions des médecins et des parents concernant les tests génétiques effectués auprès d'enfants présentant des troubles de développement. Ceci a permis non seulement d'identifier différents enjeux scientifiques, mais aussi de mieux comprendre les défis cliniques soulevés par l'utilisation de ces tests.

Comme mentionné au début de cette thèse, ces travaux ont été développés initialement afin de répondre à des préoccupations cliniques soulevées par les familles qui viennent nous consulter avec leur enfant présentant des troubles de développement explicables ou non par des anomalies génétiques. Par cette recherche, nous désirions donner une voix aux parents pour que ceux-ci puissent faire entendre leurs préoccupations, leurs incompréhensions et leurs attentes concernant les soins qui sont offerts aux enfants. Les résultats des recherches ont certainement aussi permis de sensibiliser les médecins au vécu de ces parents. J'espère que ces résultats amèneront des améliorations dans les pratiques cliniques offertes aux patients et à leurs familles.

Pour ma part, les résultats de ces recherches et le contenu des entrevues effectuées auprès des parents m'ont amené à prendre davantage conscience des enjeux vécus par les parents et les enfants après l'annonce d'un diagnostic de trouble de développement. Ceci m'a aussi permis d'être davantage à l'écoute des perceptions des parents et de prendre plus de temps pour préciser ou clarifier les attentes des parents. En effet, selon mon expérience professionnelle, c'est en prenant le temps de nous assurer que les soins offerts aux patients et à leurs familles correspondent à leurs attentes que nous pouvons véritablement développer une relation basée sur le partenariat.

Tableau 1 : Propositions de stratégies à adopter avant de prescrire un test génétique à un enfant présentant un trouble développemental

Stratégies

- Le médecin doit s'assurer qu'il possède les connaissances nécessaires sur le test afin de pouvoir bien accompagner les parents dans leur décision d'accepter ou de refuser les tests génétiques.
- La participation à des activités de formation continue en lien avec les tests génétiques serait bénéfique.
- Étant donné l'importance de la relation patient-médecin, il serait important que le médecin se questionne sur ses propres attentes et sur la pertinence d'offrir un test génétique à un enfant à un moment précis.
- Dans certaines circonstances (ex. parents qui vivent de la détresse en lien avec les difficultés de leur enfant ou qui viennent d'être informés d'un diagnostic clinique préoccupant), il peut être justifié de remettre la discussion sur les tests génétiques à une rencontre ultérieure.
- Au besoin, les médecins peuvent communiquer avec les conseillers en génétique ou les généticiens afin d'être mieux informés sur les tests génétiques disponibles.

*Les recommandations sont basées sur différentes publications pertinentes^{215, 218, 256, 290, 299, 301, 342-345, 347-350}

Tableau 2 : Propositions de stratégies pour accompagner les parents dans la prise d'une décision libre et éclairée

Stratégies

- Utiliser des termes simples et des phrases courtes afin de faciliter la compréhension et la mémorisation des informations transmises. Il est aussi important d'éviter l'utilisation de termes scientifiques ou complexes.
- L'utilisation d'outils concrets (ex. images, représentations, matériel visuel) ou d'analogies (ex. l'ADN en tant que «code secret») peut faciliter la compréhension des informations transmises.
- Les parents devraient être informés de la manière dont ils seront informés des résultats du test génétique. Notamment afin de structurer et d'homogénéiser les explications offertes, l'utilisation d'un guide informatif standardisé ou d'un formulaire de consentement pourrait être aidante. Par contre, il est important de se souvenir que la signature du formulaire n'est pas suffisante pour confirmer que les parents ont donné un consentement libre et éclairé.
- Un dépliant ou document vulgarisé devrait être remis aux parents afin de leur expliquer le test, les bénéfices et risques ainsi que les limites du test. Le niveau de littératie du document devrait être adapté à un niveau de 6^e-8^e année.
- Avant de procéder au test génétique, demander aux parents de réexpliquer dans leurs mots ce qu'ils ont compris des informations qui leur ont été transmises (approche « teach-back »). Au besoin, préciser les informations qui semblent avoir été insuffisamment comprises.
- Si pertinent, il peut être suggéré aux parents de réfléchir ensemble à leur désir de procéder ou non à un test génétique. S'ils le désirent, les parents pourront se présenter au centre de prélèvement au moment qui leur conviendra afin de procéder au test génétique.

*Les recommandations sont basées sur différentes publications pertinentes^{215, 218, 256, 290, 299, 301, 342-345, 347-350}

Tableau 3 : Propositions de stratégies pour améliorer le soutien offert aux parents après les tests génétiques

Stratégies
<ul style="list-style-type: none">• Peu importe les résultats des tests génétiques, ceux-ci devraient être communiqués aux parents. Lorsque les résultats sont normaux, une lettre pourrait être envoyée aux parents pour leur communiquer les résultats.• Lorsque les résultats révèlent la présence d'une anomalie pathogène ou d'une anomalie de signification clinique incertaine, les parents devraient être informés de ce résultat lors d'une rencontre en face à face.• La remise d'un dépliant ou d'un document écrit (ex. lettre) aux parents pourrait les aider à mieux comprendre les informations communiquées.• Au besoin (ex. découverte d'un résultat anormal ou d'une anomalie de signification clinique incertaine), il pourrait être pertinent de référer la famille vers un conseiller en génétique ou vers un service de génétique médicale.• Lorsque le résultat du CGH est normal, mais qu'une cause génétique est tout de même suspectée, il serait pertinent de référer l'enfant et sa famille à un service de génétique médicale.• Se montrer disponibles pour revoir la famille afin de rediscuter avec eux des résultats des tests. Lorsqu'un résultat anormal ou de signification clinique incertaine est découvert, il serait pertinent que les résultats du test soient éventuellement communiqués à l'enfant. Dans ce contexte, le rôle du médecin ou du professionnel de la santé est d'accompagner les parents dans la divulgation de ce résultat et de communiquer les résultats de manière appropriée au niveau développemental de l'enfant.• Lorsque les parents présentent des difficultés d'adaptation en lien avec le diagnostic clinique de l'enfant ou en lien avec les résultats des tests génétiques, un soutien psychosocial pourrait être pertinent.

*Les recommandations sont basées sur différentes publications pertinentes^{215, 218, 256, 290, 299, 301, 342-345, 347-350}

LISTE DE RÉFÉRENCES

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 5th ed. Washington, DC, 2013.
2. Dornelas L, Magalhaes L. Functional outcome at school age of children with developmental delay. *Dev Med Child Neurol* 2014; 56: 37.
3. Dornelas L, Duarte NMC, Morales NMO, Pinto RMC, Araujo RRH, Pereira SA, et al. Functional outcome of school children with history of global developmental delay. *J Child Neurol* 2016; 31: 1041-1051.
4. Grether SM. Global developmental delay and its relationship to cognitive skills. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51: 577-578.
5. Riou EM, Ghosh S, Francoeur E, Shevell MI. Global developmental delay and its relationship to cognitive skills. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51: 600-606.
6. Yang P, Lung FW, Jong YJ, Hsu HY, Chen CC. Stability and change of cognitive attributes in children with uneven or delayed cognitive development from preschool through childhood. *Res Dev Disabil* 2010; 31: 895-902.
7. Feldman M, McDonald L, Serbin L, Stack D, Secco ML, Yu CT. Predictors of depressive symptoms in primary caregivers of young children with or at risk for developmental delay. *J Intellect Disabil Res* 2007; 51: 606-619.
8. Lach LM, Kohen DE, Garner RE, Brehaut JC, Miller AR, Klassen AF et al. The health and psychosocial functioning of caregivers of children with neurodevelopmental disorders. *Disabil Rehabil* 2009; 31: 607-618.
9. Craig F, Operto FF, De Giacomo A, Margari L, Frolli A, Conson M, et al. Parenting stress among parents of children with neurodevelopmental disorders. *Psychiatry Res* 2016; 242: 121-129.

10. Mazzotti S, Di Lieto M, Conti E, Fiori S, Guzzetta, A. Parenting stress in families of infants with developmental disabilities at first referral. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55: 49.
11. Paczkowski E, Baker BL. Parenting children with and without developmental delay: The role of self-mastery. *J Intellect Disabil Res* 2007; 51: 435-446.
12. Yamada A, Kato M, Suzuki M, Suzuki M, Watanabe N, Akechi T et al. Quality of life of parents raising children with pervasive developmental disorders. *BMC Psychiatry* 2012; 12: 119, doi: 10.1186/1471-244X-12-119.
13. Salomone E, Leadbitter K, Aldred C, Barrett B, Byford S, Charman T, et al. The association between child and family characteristics and the mental health and wellbeing of caregivers of children with autism in Mid-childhood. *J Autism Dev Disord* 2018; 48: 1189-1198.
14. Yorke I, White P, Weston A, Rafla M, Charman T, Simonoff E. The association between emotional and behavioral problems in children with autism spectrum disorder and psychological distress in their parents: A systematic review and meta-analysis. *J Autism Dev Disord* 2018; 48: 3393-3415.
15. Chan KKS, Lam CB, Law NCW, Cheung RYM. From child autistic symptoms to parental affective symptoms: A family process model. *Res Dev Disabil* 2018; 75: 22-31.
16. Minnes P, Perry A, Weiss JA. Predictors of distress and well-being in parents of young children with developmental delays and disabilities: the importance of parent perceptions. *J Intellect Disabil Res* 2015; 59: 551-60.

17. Woodman AC, Hauser-Cram P. The role of coping strategies in predicting change in parenting efficacy and depressive symptoms among mothers of adolescents with developmental disabilities. *J Intellect Disabil Res* 2013; 57: 513-530.
18. Dawson AJ, Riordan D, Tomiuk M, Konkin D, Anderson T, Bocangel P et al. Cytogenetic microarrays in Manitoba patients with developmental delay. *Clin Genet* 2009; 75: 498-500.
19. Beaudet L. The utility of chromosomal Microarray Analysis in Developmental and Behavioral Pediatrics. *Child Dev* 2013; 84: 121-32.
20. Desale M, Worden LT, Cohen JS, Floet AMW, Hoon AH. Diagnostic evaluation in children with developmental delay: A cautionary tale for genetic testing. *Clin Pediatr* 2012; 51: 1208-1210.
21. D'Arrigo S, Gavazz F, Alfei E, Zuffardi O, Montomoli C, Corso B et al. The Diagnostic Yield of Array Comparative Genomic Hybridization Is High Regardless of Severity of Intellectual Disability/Developmental Delay in Children. *J Child Neurol* 2016; 31: 691-699.
22. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus Statement: Chromosomal Microarray Is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies. *Am J Hum Genet* 2010; 86: 749-764.
23. Moeschler JB. Genetic evaluation of intellectual disabilities. *Semin Pediatr Neurol* 2008; 15: 2-9.

24. Fan Y, Wu Y, Wang L, Wang Z et al. Chromosomal microarray analysis in developmental delay and intellectual disability with comorbid conditions. *BMC Med Genomics* 2018; 11: 49, doi: 10.1186/s12920-018-0368-4.
25. Al-Mamari W, Al-Saegh A, Al-Kindy A, Bruwer Z, Al-Murshedi F, Al-Thihli K. Diagnostic Yield of Chromosomal Microarray Analysis in a Cohort of Patients with Autism Spectrum Disorders from a Highly Consanguineous Population. *J Autism Dev Disord* 2015; 45: 2323-2328.
26. Bremer A, Giacobini M, Eriksson M, Gustavsson P, Nordin V, Fernell E et al. Copy number variation characteristics in subpopulations of patients with autism spectrum disorders. *Am J Med Genet* 2011; 156: 115-124.
27. Le Pichon JB, Luniova A, Yuen J, Abdelmoity A, Allaboun K, Sherman A, et al. What is the clinical utility of chromosomal microarray testing in general child neurology practice? *Ann Neurol* 2012; 72: S198.
28. Ho KS, Wassman R, Baxter AL, Hensel CH, Martin MM, Prasad A et al. Chromosomal microarray analysis of consecutive individuals with autism spectrum disorders using an ultra-high resolution chromosomal microarray optimized for neurodevelopmental disorders. *Int J Mol Sci* 2016; 17: pii: E2070.
29. Tammimies K, Marshall CR, Walker S, Kaur G et al. Molecular diagnostic yield of chromosomal microarray analysis and whole-exome sequencing in children with autism spectrum disorder. *JAMA* 2015; 314: 895-903.
30. Chuang YC, Hsu CY, Chiu NC, Lin SP, Tzang RF, Yang CC. Other impairment associated with developmental language delay in preschool-aged children. *J Child Neurol* 2011; 26: 714-717.

31. Turkdogan D, Eldemir S, Ozyurt O, Yarligan T, Ocal T. A prevalence study of neurodevelopmental delays and autism. *Ann Neurol* 2013; 74: S138.
32. Valla L, Wentzel-Larsen T, Hofoss D, Slinning K. Prevalence of suspected developmental delays in early infancy: Results from a regional population-based longitudinal study. *BMC Pediatr* 2015; 15: 215, doi: 10.1186/s12887-015-0528-z.
33. Emerson E, Einfeld S. Emotional and behavioural difficulties in young children with and without developmental delay: A bi-national perspective. *J Child Psychol Psychiatry* 2010; 51: 583-593.
34. Potijk MR, De Winter AF, Bos AF, Kerstjens JM, Reijneveld SA. Co-occurrence of developmental and behavioural problems in moderate to late preterm-born children. *Arch Dis Child* 2016; 101: 217-222.
35. Tervo RC. Attention problems and parent-rated behavior and stress in young children at risk for developmental delay. *J Child Neurol* 2010; 25: 1325-1330.
36. Anders TF, Iosif AM, Schwichtenberg AJ, Tang K, Goodlin-Jones BL. Six-month sleep-wake organization and stability in preschool age children with autism, developmental delay and typical development. *Behav Sleep Med* 2011; 9: 92-106.
37. Goodlin-Jones BL, Tang K, Lui J, Anders TF. Sleep patterns in preschool-age children with autism, developmental delay and typical development. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47: 930-938.
38. Shevell M, Majnemer A, Platt RW, Webster R, Birnbaum R. Developmental and functional outcomes in children with global developmental delay or developmental language impairment. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 678-683.

39. Ergaz Z, Ornoy A. Perinatal and early postnatal factors underlying developmental delay and disabilities. *Dev Disabil Res Rev* 2011; 17: 59-70.
40. De Kegel A, Maes L, Dhooge I, van Hoecke H, De Leenheer E, Van Waelvelde H. Early motor development of children with a congenital cytomegalovirus infection. *Res Dev Disabil* 2016; 48: 253-261.
41. Naing ZW, Scott GM, Shand A, Hamilton ST, van Zuylen J, Basha J et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: A review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2016; 56: 9-18.
42. Foster CJ, Biggs RL, Melvin D, Walters MD, Tudor-Williams G, Lyall EG. Neurodevelopmental outcomes in children with HIV infection under 3 years of age. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 677-682.
43. Le Doaré K, Bland R, Newell ML. Neurodevelopment in children born to HIV-infected mothers by infection and treatment status. *Pediatrics* 2012; 130: e1326-e1344.
44. Sa CSC, Silva KM, Lima FCN, Carvalho RP. Motor and cognitive development of children exposed and no exposed to HIV. *Physiotherapy* 2015; 101: eS1308.
45. Sherr L, Croome N, Castaneda KP, Bradshaw K. A systematic review of psychological functioning of children exposed to HIV: Using Evidence to plan for tomorrow's HIV needs. *AIDS Behav* 2014; 18: 2059-2074.
46. Strehlau R, Kuhn L, Abrams EJ, Coovadia A. HIV-associated neurodevelopmental delay: Prevalence, predictors and persistence in relation to antiretroviral therapy initiation and viral suppression. *Child Care Health Dev* 2016; 42: 881-889.

47. Alves LV, Paredes CE, Silva GC, Mello JG, Alves JG. Neurodevelopment of 24 children born in Brazil with congenital Zika syndrome in 2015: A case series study. *BMJ Open* 2018; 8 : e021304.
48. Subissi L, Dub T, Besnard M, Mariteragi-Helle T, Nhan T, Lutringer-Magnin D et al. Zika virus infection during pregnancy and effects on early childhood development, French Polynesia, 2013-2016. *Emerg Infect Dis* 2018; 24: 1850-1858.
49. Diav-Citrin O. Prenatal exposures associated with neurodevelopmental delay and disabilities. *Dev Disabil Res Rev* 2011; 17: 71-84.
50. Toizumi M, Nguyen GTH, Nguyen TH, Pham E, Kaneko KI, Uetmatsu M et al. Sensory defects and developmental delay among children with congenital rubella syndrome. *Sci Rep* 2017; 13: 7:46483, doi: 10.1038/srep46483.
51. Gray PH, Poulsen L, Gilshenan K, Maths B, Soong B, Cincotta RB et al. Neurodevelopmental outcome and risk factors for disability for twin-twin transfusion syndrome treated with laser surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 159, e1-6, doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.041.
52. McIntosh J, Meriki N, Joshi A, Biggs V, Welsh AW, Challis D et al. Long-term developmental outcomes of pre-school age children following laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome. *Early Hum Dev* 2014; 90: 837-842.
53. Van Klink JMM, Koopman HM, Oepkes D, Walther FJ, Lopriore E. Long-term neurodevelopmental outcome in monochorionic twins after fetal therapy. *Early Hum Dev* 2011; 87: 601-606.

54. Vanderbilt D, Schrager S, Seri I, Chmait R. Risk factors for neurodevelopmental outcomes of infants with twin-twin transfusion syndrome (TTTS). *Clin Transl Sci* 2012; 5: 151-152.
55. Walker CK, Krakowiak P, Baker A, Hansen RL, Ozonoff S, Hertz-Picciotto I. Preeclampsia, placental insufficiency and autism spectrum disorder or developmental delay. *JAMA Pediatr* 2015; 69: 154-162.
56. Ballantyne M, Benzies KM, McDonald S, Magill-Evans J, Though S. Risk of developmental delay: Comparison of late preterm and full term Canadian infants at age 12 months. *Early Hum Dev* 2014; 101: 27-32.
57. Kerstjens JM, De Winter AF, Bocca-Tjeertes IF, Bos AF, Reijneveld SA. Risk of developmental delay increases exponentially as gestational age of preterm infants decrease: A cohort study at age 4 years. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54: 1096-1101.
58. Mansson J, Stjernqvist K. Children born extremely preterm show significant lower cognitive, language and motor function levels compared with children born at term, as measured by the Bayley-III at 2.5 years. *Acta Paediatr* 2014; 103: 504-511.
59. Karimi M, Fallah R, Dehghanpoor A, Mirzaei M. Developmental status of 5-year-old moderate low birth weight children. *Brain Dev* 2011; 33: 651-655.
60. O'Neill SM, Hannon G, Khashan AS, Hourihane JOB, Kenny LC, Kiely M et al. Thin-for-gestational age infants are at increased risk of neurodevelopmental delay at 2 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017; 102: F197-F202.
61. Adhikari S, Rao KS. Neurodevelopmental outcome of term infants with perinatal asphyxia with hypoxic ischemic encephalopathy stage II. *Brain Dev* 2017; 39: 107-111.

62. Garfinkle J, Shevell MI. Cerebral palsy, developmental delay, and epilepsy after neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2011; 44: 88-96.
63. Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, Peacock G, Gerdes M, Gaynor JW, et al. Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: evaluation and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 126: 1143-1172.
64. Rollins CK, Newburger JW, & Roberts AE. Genetic contribution to neurodevelopmental outcomes in congenital heart disease: Are some patients pre-determined to have developmental delay? *Curr Opin Pediatr* 2017; 29: 529-533.
65. Mussatto KA, Hoffman R, Hoffman G, Tweddell JS, Bear L, Cao Y et al. Risk factors for abnormal developmental trajectories in young children with congenital heart disease. *Circulation* 2015; 132: 755-761.
66. Walker K, Loughran-Fowlds A, Halliday R, Holland AJ, Stewart J, Sholler GF, et al. Developmental outcomes at 3 years of age following major non-cardiac and cardiac surgery in term infants: A population-based study. *J Paediatr Child Health* 2015; 51: 1221-1225.
67. Metz TD, Stickrath EH. Marijuana use in pregnancy and lactation: A review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 761-778.
68. Singer LT, Arendt R, Minnes S, Farkas K, Salvator A, Kirchner HL et al. Cognitive and motor outcomes of cocaine-exposed infants. *JAMA* 2002; 287: 1952-1960.
69. Sharapova SR, Phillips E, Sirocco K, Kaminski JW, Leeb RT, Rolle I. Effects of prenatal marijuana exposure on neuropsychological outcomes in children aged 1-11 years: A systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2018; 32: 512-532.

70. Tan LZ, Abdel-Latif ME, Bajuk B, Lui K, Oei J. Neurodevelopmental outcomes (NDO) of extremely preterm infants of substance using mothers (ISMS) in New South Wales (NSW) and the Australian Capital Territory (ACT), Australia. *J Paediatr Child Health* 2011; 47: 42.
71. Mukherjee RAS. Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Paediatr Child Health* 2015; 25: 580-586.
72. Riley EP, Infante MA, Warren KR. Fetal alcohol spectrum disorders: An overview. *Neuropsychol Rev* 2011; 21: 73-80.
73. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011; 96: 643-647.
74. Adab N, Kini U, Vinten J, Ayres J, Baker G, Clayton-Smith J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1575-1583.
75. Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: A systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2017; 7: e017248.
76. Shevell MI, Majnemer A, Rosenbaum P, Abrahamowicz M. Etiologic determination of childhood developmental delay. *Brain Dev* 2001; 23: 228-235.
77. Couloures K, Vasan R. Prenatal lead poisoning due to maternal exposure results in developmental delay. *Pediatr Int* 2011; 53: 242-244.

78. Ghosh PD, Sivaramakrishnan S, Seal A. Prevalence of high lead levels in children with global developmental delay and moderate to severe learning difficulty in Leeds and Wakefield: A cohort study. *Arch Dis Child* 2014; 99: A133-A134.
79. Jedrychowski W, Perera F, Jankowski J, Rauh V, Flak E, Caldwell KL et al. Prenatal low-level lead exposure and developmental delay of infants at age 6 months (Krakow inner city study). *Int J Hyg Environ Health* 2008; 211: 345-351.
80. Hertz-Picciotto I, Sass JB, Engel S, Bennett DH, Bradman A, Eskenazi B et al. Organophosphate exposures during pregnancy and child neurodevelopment: Recommendations for essential policy reforms. *Plos Med* 2018; 15: e1002671.
81. Shelton JF, Geraghty EM, Tancredi DJ, Delwiche LD, Schmidt RJ, Ritz B et al. Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. *Environ Health Perspect* 2014; 122: 1103-1109.
82. Adams-Chapman I. Insults to the developing brain and impact on the neurodevelopmental outcome. *J Commun Disord* 2009; 42: 256-262.
83. Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, Bajuk B, Stack J, Lui K et al. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics* 2014; 133: 55-62.
84. Limperopoulos C, Bassan H, Gauvreau K, Robertson RL Jr, Sullivan NR, Benson CB et al. Does cerebellar injury in premature infants contribute to the high-prevalence of long-term cognitive, learning, and behavioral disability in survivors? *Pediatrics* 2012; 120: 584-593.
85. Mukerji A, Shah V, Shah PS. Periventricular/intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes: A meta-analysis. *Pediatrics* 2015; 136: 1132-1143.

86. Harris SR. Measuring head circumference: Update on infant microcephaly. *Can Fam Physician* 2015; 61: 680-684.
87. Gordon-Lipkin E, Gentner MB, German R, Leppert ML. Neurodevelopmental outcomes in 22 children with microcephaly of different etiologies. *J Child Neurol* 2017; 32: 804-809.
88. Von der Hagen M, Pivarsci M, Liebe J, von Bernuth H, Didonato N, Hennerman JB et al. Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature. *Dev Med Child Neurol* 2014; 56: 732-741.
89. Watemberg N, Silver S, Harel S, Lerman-Sagie T. Significance of microcephaly among children with developmental disabilities. *J Child Neurol* 2002; 17: 117-122.
90. Garfinkle J, Shevell M. Prognostic factors for cerebral palsy, global developmental delay, and epilepsy in term infants with neonatal seizures. *Ann Neurol* 2010; 68: S139.
91. Lai YH, Ho CS, Chiu NC, Tseng CF, Huang YL. Prognostic factors of developmental outcomes in neonatal seizures in term infants. *Pediatr Neonatol* 2013; 54: 166-172.
92. Yildiz EP, That B, Ekici B, Eraslan E, Aydinli N, Caliskan M et al. Evaluation of etiologic and prognostic factors in neonatal convulsions. *Pediatr Neurol* 2012; 47: 186-192.
93. Reilly C, Atkinson P, Memon A, Jones C, Dabydeen L, Das KB et al. Global development and adaptive behaviour in children with early-onset epilepsy: A population-based case-control study. *Dev Med Child Neurol* 2018; doi: 10.1111/dmcn.13926.
94. Srour M, Shevell M. Genetics and the investigation of developmental delay/intellectual disability. *Arch Dis Child* 2014; 99: 386-389.

95. Han JY, Jang W, Park J, Kim M, Kim Y, Lee IG. Diagnostic approach with genetic tests for developmental delay and/or intellectual disability: Single tertiary center experience. *Ann Hum Genet* 2018, doi: 10.1111/ahg.12294.
96. Lee JS, Hwang H, Kim SY, Kim KJ, Choi JS, et al. Chromosomal microarray with clinical diagnostic utility in children with developmental delay or intellectual disability. *Ann Lab Med* 2018; 38: 473-480.
97. Garber KB, Visootsak J, Warren ST. Fragile X syndrome. *Eur J Med Genet* 2008; 16: 666-672.
98. Hunter J, Rivero-Arias O, Angelov A, Kim E, Fotheringham I, Leal J. Epidemiology of fragile X syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Am J Med Genet* 2014 Part A: 1648-1658.
99. Bailey Jr DB, Raspa M, Olmsted M, Holiday DB. Co-occurring conditions associated with FMR1 gene variations: Findings from a national parent survey. *Am J Med Genet A* 2008; 146: 2060-2069.
100. Frolli A, Piscopo S, Conson M. Developmental changes in cognitive and behavioural functioning of adolescents with fragile-X syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2015; 59: 613-621.
101. Moeschler JB, Shevell M, and Committee on Genetics. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics* 2014; 134: e903-e918.
102. Boyle L, Kaufmann WE. The behavioral phenotype of FMR1 mutations. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2010; 154C: 469-76.

103. Mila M, Alvarez-Mora MI, Madrigal I, Rodriguez-Revenga L. Fragile X syndrome: An overview and update of the FMR1 gene. *Clin Genet* 2018; 93: 197-205.
104. Gribisy J. The fragile X mental retardation 1 Gene (FRM1): Historical perspective, phenotypes, mechanism, pathology and epidemiology. *Clin Neuropsychol* 2016; 30: 815-833.
105. Hagerman RJ, Harris SW. Autism profiles of males with Fragile X syndrome. *Am J Ment Retard* 2008; 113: 427-438.
106. Harris SW, Hessel D, Goodlin-Jones B, Ferranti J, Bacalman S, Barbatto I, Tassone F, Hagerman PJ, Herman H, Hagerman RJ. Autism profiles of males with fragile X syndrome. *Am J Ment Retard* 2008; 113: 427-438.
107. Yu TW, Berry-Kravis E. Autism and fragile X syndrome. *Semin Neurol* 2014; 34: 258-265.
108. Cordeiro L, Ballinger E, Hagerman R, Hessel D. Clinical assessment of DSM-IV anxiety disorders in fragile-X syndrome: Prevalence and characterization. *J Neurodev Disord* 2011; 3: 57-67.
109. Ezell J, Hogan A, Fairchild A, Hills K, Klusek J, Abbeduto L, Roberts J. Prevalence and predictors of anxiety disorders in adolescent and adult males with autism spectrum disorder and fragile X syndrome. *J Autism Dev Disord* 2018; doi: 10.1007/s10803-018-3804-6.
110. Bartnik M, Nowakowska B, Derwinska K, Wisniowiecka-Kowalnik B, Kedzior M, Bernaciak J et al. Application of array comparative genomic hybridization in 256 patients with developmental delay or intellectual disability. *J Appl Genet* 2014; 55: 125-144.

111. Battaglia A, Doccini V, Bernardini L, Novelli A, Loddo S, Capalbo A, et al. Confirmation of chromosomal microarray as a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental delay, intellectual disability, autism spectrum disorders and dysmorphic features. *Eur J Paediatr Neurol* 2013; 17: 589-599.
112. Shevell MI, Bejjani BA, Srour M, Rorem EA, Hall N, Shaffer LG. Array comparative genomic hybridization in global developmental delay. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147: 1101-1108.
113. Sidrak S, Yoong T, Wollfenden S. Iron deficiency in children with global developmental delay and autism spectrum disorder. *J Paediatr Child Health* 2014; 50: 356-61.
114. Mithyantha R, Kneen R, McCann E, Gladstone M. Current evidence-based recommendations on investigating children with global developmental delay. *Arch Dis Child* 2017; 102: 1071-1076.
115. Eun SH, Hahn SH. Metabolic evaluation of children with global developmental delay. *Korean J Pediatr* 2015; 58: 117-122.
116. Kahler SG, Fahey MC. Metabolic disorders and mental retardation. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003; 117C: 31-41.
117. De la Parra A, Garcia MI, Hamilton V, Arias C, Cabello JF, Cornejo V. First year metabolic control guidelines and their impact on future metabolic control and neurocognitive functioning in children with PKU. *Mol Genet Metab* 2017; 13, 90-94.
118. Johnson SB, Riis JL, Noble KG. State of the Art Review: Poverty and the Developing Brain. *Pediatrics* 2016; 137: doi: 10.1542/peds.2015-3075
119. Ozkan M, Senel S, Arslan EA, Karacan CD. The socioeconomic and biological risk factors for developmental delay in early childhood. *Eur J Pediatr* 2012; 172: 1815-1821.

120. Simon AE, Pastor PN, Avila RM, Blumberg SJ. Socioeconomic disadvantage and developmental delay among US children aged 18 months to 5 years. *J Epidemiol Community Health* 2013; 67: 689-695.
121. Gagnon A, Bouris S, Merry L. Developmental delays in children of international migrants: Family profiles. *Eur J Epidemiol* 2013; 1: S166.
122. Singh GK, Yu SM, Kogan MD. Health, chronic conditions, and behavioral risk disparities among U.S. immigrant children and adolescents. *Public Health Rep* 2013; 128: 463-479.
123. Eapen V, Zoubeidi T, Yunis F, Gururaj AK, Sabri S, Ghubash R. Prevalence and psychosocial correlates of global developmental delay in 3-year-old children in the United Arab Emirates. *J Psychosom Res* 2006; 61: 321-326.
124. Iwayama M, Kira R, Kinukawa N, Sakai Y, Torisu H, Sanefuji M, et al. Parental age and child growth and development: Child health check-up data. *Pediatr Int.* 2011; 53: 709-714.
125. Guimaraes AF, de Carvalho DV, Machado NAA, Baptista RAN, Lemos SMA. Risk of developmental delay of children aged between two and 24 months and its association with the quality of family stimulus. *Rev Paul Pediatr* 2013; 31: 452-458.
126. Jee SH, Szilagyi M, Ovenshire C, Norton A, Conn AM, Blumkin A, et al. Improved detection of developmental delays among young children in foster care. *Pediatrics* 2010; 125: 282-289.
127. Leslie LK, Gordon JN, Lambros K, Premji K, Peoples J, Gist K. Addressing the developmental and mental health needs of young children in foster care. *J Dev Behav Pediatr* 2005; 26: 140-151.

128. McDonald JL, Milne S, Knight J, Webster V. Developmental and behavioural characteristics of children enrolled in a child protection pre-school. *J Paediatr Child Health* 2013; 49: E142-146.
129. Yanuarti HP, Rusmil K, Effendi SH. Environment as a risk factor in delayed development in premature, low-birthweight and mild asphyxia children. *Pediatr Int* 2014; 56: 720-725.
130. Slykerman RF, Thompson JM, Clark PM, Becroft PM, Robinson E, Pryor JE, et al. Determinants of developmental delay in infants aged 12 months. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007; 21: 121-128.
131. Shah R, Sobotka SA, Chen YF, Msall ME. Positive Parenting Practices, Health Disparities, and Developmental Progress. *Pediatrics* 2015; 136: 318-326.
132. McDonald S, Kehler H, Bayrampour H, Fraser-Lee N, Tough S. Risk and protective factors in early child development: Results from the All Our Babies (AOB) pregnancy cohort. *Res Dev Disabil* 2016; 58: 20-30.
133. Baxter AJ, Brugha TS, Erskine HE, Scheurer RW, Vos T, Scott JG. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychol Med* 2015; 45: 601-613.
134. Lazoff T, Zhong L, Piperni T, Fombonne E. Prevalence of pervasive developmental disorders among children at the English Montreal school board. *Can J Psychiatry* 2010; 55: 715-720.
135. Nygren G, Cederlund M, Sandberg E, Gillstedt F, Arvidsson T, Carina Gillberg I. et al. The prevalence of autism spectrum disorders in toddlers: A population study of 2-year-old Swedish children. *J Autism Dev Disord* 2012; 42: 1491-1497.

136. Baker SM, Milivojevic A. Gender differences among children with autism spectrum disorder: Differential symptom patterns. *Glob Adv Health Med* 2013; 2: 8-18.
137. Baron-Cohen S, Lombardo MV, Auyeung B, Ashwin E, Chakrabarti B, Knickmeyer R. Why are Autism Spectrum Conditions more prevalent in males? *Plos Biology* 2011; 9: e1001081, doi: 10.1371/journal.pbio.
138. Beggiato A, Peyre H, Maruani A, Scheid I, Rastam M, Amsellem F, et al. Gender differences in autism spectrum disorders: Divergence among specific core symptoms. *Autism Res* 2017; 10: 680-689.
139. Aathira R, Gulati S, Tripathi M, Shukla G, Chakrabarty B et al. Prevalence of sleep abnormalities in indian children with autism spectrum disorder: A cross-sectional study. *Pediatr Neurol* 2017; 74: 62-67.
140. Hirata I, Mohri I, Kato-Nishimura K, Tachibana M, Kuwada A et al. Sleep problems are more frequent and associated with problematic behaviors in preschoolers with autism spectrum disorder. *Res Dev Disabil* 2016; 49-50: 86-99.
141. Souders MC, Zavodny S, Eriksen W, Sinko R, Connell J et al. Sleep in children with autism spectrum disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2017; 19: 34, doi: 10.1007/s11920-017-0782-x.
142. Chistol LM, Bandini LG, Must A, Phillips S, Cermak SA, Curtin C. Sensory sensitivity and food selectivity in children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2018; 48: 583-591.
143. Kral TV, Souders MC, Tompkins VH, Remiker AM, Eriksen WT, Pinto-Martin JA. Child eating behaviors and caregiver feeding practices in children with autism spectrum disorders. *Public Health Nurs* 2015; 32: 488-497.

144. Sharp WG, Berry RC, McCracken C, Nuhu NN, Marvel E, Saulnier CA et al. Feeding problems and nutrient intake in children with autism spectrum disorders: A meta-analysis and comprehensive review of the literature. *J Autism Dev Disord* 2013; 43: 2159-2173.
145. Georgiades S, Szatmari P, Duku E, Zwaigenbaum L, Bryson S et al. Phenotypic overlap between core diagnostic features and emotional/behavioral problems in preschool children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2011; 41: 1321-1329.
146. Hartley SL, Sikora DM, McCoy R. Prevalence and risk factors of maladaptive behaviour in young children with autistic disorder. *J Intellect Disabil Res* 2008; 52: 819-829.
147. Hattier MA, Matson JL, Belva BC, Horovitz, M. The occurrence of challenging behaviours in children with autism spectrum disorders and atypical development. *Dev Neurorehabil* 2011; 14: 221-229.
148. Hill AP, Zuckerman KE, Hagen AD, Kriz DJ, Duvall SW, van Santen J et al. Aggressive behavior problems in children with autism spectrum disorders: Prevalence and correlates in a large clinical sample. *Res Autism Spectr Disord* 2014; 8: 1121-1133.
149. Mansour R, Dovi AT, Lane DM, Loveland KA, Pearson DA. ADHD severity as it relates to comorbid psychiatric symptomatology in children with autism spectrum disorders. *Res Dev Disabil* 2017; 60: 52-64.
150. Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Medicine* 2017; 96: e6696.
151. Ben Itzhak E, Lahat E, Zachor DA. Advanced parental ages and low birth weight in autism spectrum disorders--rates and effect on functioning. *Res Dev Disabil* 2011; 32: 1776-1781.

152. Sandin S, Hultman CM, Kolevzon A, Gross R, MacCabe JH, Reichenberg A. Advancing maternal age is associated with increasing risk for autism: a review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012; 51: 477-486.
153. Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Advanced parental age and autism risk in children: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2017; 135: 29-41.
154. Beenstock M, Raz R, Levine H. Birth gap and the recurrence risk of autism spectrum disorders: A population-based cohort study. *Res Autism Spectr Disord* 2015; 17: 86-94.
155. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermudez A, Norton MH. Birth Spacing and Risk of Autism and Other Neurodevelopmental Disabilities: A Systematic Review. *Pediatrics* 2016; 137: doi: 10.1542/peds.2015-3482.
156. Coo H, Ouellette-Kuntz H, Lam YM, Brownell M, Flavin MP, Roos, LL. The association between the interpregnancy interval and autism spectrum disorder in a Canadian cohort. *Can J Public Health* 2015; 106: e36-42.
157. Hvidtjorn D, Grove J, Schendel D, Schieve LA, Svaerke C, Ernst E et al. Risk of autism spectrum disorders in children born after assisted conception: a population-based follow-up study. *J Epidemiol Community Health* 2011; 65: 497-502.
158. Zachor DA, Ben Itzhak E. Assisted reproductive technology and risk for autism spectrum disorder. *Res Dev Disabil* 2011; 32: 2950-2956.
159. Lehti V, Brown AS, Gissler M, Rihko M, Suominen A, Sourander A. Autism spectrum disorders in IVF children: a national case-control study in Finland. *Hum Reprod* 2013; 28: 812-818.

160. Lyall K, Baker A, Hertz-Picciotto I, Walker CK. Infertility and its treatments in association with autism spectrum disorders: a review and results from the CHARGE study. *Int J Environ Res Public Health* 2013; 10: 3715-3734.
161. Sandin S, Nygren KG, Iliadou A, Hultman CM, Reichenberg A. Autism and mental retardation among offspring born after in vitro fertilization. *JAMA* 2013; 310: 75-84.
162. Hagberg KW, Robijn AL, Jick S. Maternal depression and antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in offspring. *Clin Epidemiol* 2018; 10: 1599-1612.
163. Mezzacappa A, Lasica PA, Gianfagna F, Cazas O, Hardy P, Falissard B et al. Risk for autism spectrum disorders according to period of prenatal antidepressant exposure: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2017; 171: 555-563.
164. Wood AG, Nadebaum C, Anderson V, Reutens D, Barton S, O'Brien TJ et al. Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy. *Epilepsia* 2015; 56: 1047-1055.
165. Joseph RM, Korzeniewski SJ, Allred EN, O'Shea TM, Heeren T, Frazier JA, et al. Extremely low gestational age and very low birthweight for gestational age are risk factors for autism spectrum disorder in a large cohort study of 10-year-old children born at 23-27 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216: 304.e301-304.e316, doi: 10.1016/j.ajog.2016.11.1009
166. Mann JR, McDermott S, Bao H, Hardin J, Gregg A. Pre-eclampsia, birth weight, and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2010; 40: 548-554.
167. Mohammed HS, Wahass SH, Mahmoud AA. Incidence of autism in high risk neonatal follow up. *Neurosciences* 2016; 21: 43-46.

168. Moore GS, Kneitel AW, Walker CK, Gilbert WM, Xing, G. Autism risk in small- and large-for-gestational-age infants. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 314.e311-314.e319, doi: 10.1016/j.ajog.2012.01.044.
169. Pinto-Martin JA, Levy SE, Feldman JF, Lorenz JM, Paneth N, Whitaker AH. Prevalence of autism spectrum disorder in adolescents born weighing <2000 grams. *Pediatrics* 2011; 128: 883-891.
170. Buchmayer S, Johansson S, Johansson A, Hultman CM, Sparen P, Cnattingius S. Can association between preterm birth and autism be explained by maternal or neonatal morbidity? *Pediatrics* 2009; 124: e817-825.
171. Lampi KM, Hinkka-Yli-Salomaki S, Lehti V, Helenius H, Gissler M, Brown A. S et al. Parental age and risk of autism spectrum disorders in a Finnish national birth cohort. *J Autism Dev Disord* 2013; 43: 2526-2535.
172. Jain A, Marshall J, Bulkema A, Bancroft T, Kelly JP, Newschaffer CJ. Autism occurrence by MMR vaccine status among US children with older siblings with and without autism. *JAMA* 2015; 313: 1534-1540.
173. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: An evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine* 2014; 32: 3623-3629.
174. Adams J, Howsmon DP, Kruger U, Geis E, Gehn E, Fimbres V, et al. Significant association of urinary toxic metals and autism-related symptoms - A nonlinear statistical analysis with cross validation. *PLoS ONE* 2017; 12: e0169526.

175. Babaknejad N, Sayehmiri F, Sayehmiri K, Mohamadkhani A, Bahrami S. The relationship between zinc levels and autism: A systematic review and meta-analysis. *Iran J Child Neurol* 2016; 10: 1-9.
176. Dickerson AS, Rahbar MH, Bakian AV, Bilder DA, Harrington RA, Pettygrove S, et al. Autism spectrum disorder prevalence and associations with air concentrations of lead, mercury and arsenic. *Environ Monit Assess* 2016; 188, 407, doi: 10.1007/s10661-016-5405-1.
177. Ryu J, Ha EH, Kim BN, Ha M, Kim Y, Park H, Hong YC, Kim KN. Association of prenatal and early childhood mercury exposure with autistic behaviors at 5 years of age: The mother's and children's environmental health (MOCEH) study. *Sci Total Environ* 2017; 605-606: 251-257.
178. Bolton PF, Carcani-Rathwell I, Hutton J, Goode S, Howlin P, Rutter M. Epilepsy in autism: features and correlates. *Br J Psychiatry* 2011; 198: 289-294.
179. Brooks-Kayal A. Epilepsy and autism spectrum disorders: are there common developmental mechanisms? *Brain Dev* 2010; 32: 731-738.
180. Christensen J, Overgaard M, Parner ET, Vestergaard M, Schendel D. Risk of epilepsy and autism in full and half siblings-A population-based cohort study. *Epilepsia* 2016; 57: 2011-2018.
181. Gabis L, Pomeroy J, Andriola MR. Autism and epilepsy: cause, consequence, comorbidity, or coincidence? *Epilepsy Behav* 2005; 7: 652-656.
182. Gilby KL, O'Brien TJ. Epilepsy, autism, and neurodevelopment: kindling a shared vulnerability? *Epilepsy Behav* 2013; 26: 370-374.

183. Jokiranta E, Sourander A, Suominen A, Timonen-Soivio L, Brown AS, Sillanpaa M. Epilepsy among children and adolescents with autism spectrum disorders: A population-based study. *J Autism Dev Disord* 2014; 44: 2547-2557.
184. Besag FMC. The relationship between epilepsy and autism: A continuing debate. *Acta Paediatr* 2009; 98: 618-620.
185. Besag FMC. Current controversies in the relationships between autism and epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015; 47: 143-146.
186. Siu WK, Lam CW, Mak CM, et al. Diagnostic yield of array CGH in patients with autism spectrum disorder in Hong Kong. *Clin Transl Med* 2016; 5: 18.
187. Shen Y, Dies KA, Holm IA, Bridgemohan C, Sobeih MM, Caronna EB, et al. Clinical genetic testing for patients with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2010; 125: e727-e735.
188. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A. The familial risk of autism. *JAMA* 2014; 311: 1770-1777.
189. Bohm HV, Stewart M., Healy AM. On the Autistic Spectrum Disorder concordance rates of twins and non-twin siblings. *Med Hypotheses* 2013; 81: 789-791.
190. Kaufmann WE, Kidd SA, Andrews HF, Budimirovic DB, Esler A, et al. Autism spectrum disorder in fragile X syndrome: Cooccurring conditions and current treatment. *Pediatrics* 2017; 139: S194-S206.
191. Garg S, Green J, Leadbitter K, Emsley R, Lehtonen A, Evans G et al. Neurofibromatosis type 1 and autism spectrum disorder. *Pediatrics* 2013; 132: e1642-e1648.

192. Plasschaert E, Descheemaeker MJ, Van Eylen L, Noens I, Steyaert J, Legius E. Prevalence of Autism Spectrum Disorder symptoms in children with neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2015; 168B: 72-80.
193. Eijk S, Mous SE, Dieleman GC, DierckxB, Rietman AB et al. Autism spectrum disorder in an unselected cohort of children with neurofibromatosis type 1 (NF1). *J Autism Dev Disord* 2018; 48: 2278-2285.
194. Mitchell R, Barton S, Harvey AS, Williams K. Risk factors for the development of autism spectrum disorder in children with tuberous sclerosis complex: Protocol for a systematic review. *Syst Rev* 2017; 6: 49, doi: 10.1186/s13643-017-0448-0.
195. Bartnik M, Derwinska K, Nowakowska B, Wisniowiecka-Kowalnik B, Obersztyn E, Szczaluba K, et al. Identification of CNVs in children with neurodevelopmental disorders using oligonucleotide array-CGH. *Chromosome Res* 2011; 19: S72-S73.
196. Shishido E, Aleksic B, Ozak, N. Copy-number variation in the pathogenesis of autism spectrum disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2014; 68: 85-95.
197. Kiykim E, Zeybeck CA, Zubarioglu T, Cansever S, Yalcinkaya C, Soyucen E, Aydin A. Inherited metabolic disorders in Turkish patients with autism spectrum disorders. *Autism Res* 2016; 9: 217-223.
198. Ghaziuddin M, Al-Owain M. Autism spectrum disorders and inborn errors of metabolism: an update. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 232-236.
199. Haas RH. Autism and mitochondrial disease. *Dev Disabil Res Rev* 2010; 16: 144-153.
200. Bhasin TK, Schendel D. Sociodemographic risk factors for autism in a US metropolitan area. *J Autism Dev Disord* 2007; 37: 667-677.

201. Becerra TA, Von Ehrenstein OS, Heck JE, Olsen J, Arah OA, Jeste SS, et al. Autism spectrum disorders and race, ethnicity, and nativity: A population-based study. *Pediatrics* 2014; 134: e63-e71.
202. Magnusson C, Rai D, Goodman A, Lundberg M, Idring S, Svensson A, et al. Migration and autism spectrum disorder: population-based study. *Br J Psychiatry* 2012; 201: 109-115.
203. Daniels JL, Forssen U, Hultman CM, Cnattingius S, Savitz DA, Feychting M, et al. Parental psychiatric disorders associated with autism spectrum disorders in the offspring. *Pediatrics* 2008; 121: e1357-e1362.
204. Jokiranta E, Brown AS, Heinimaa M, Cheslack-Postava K, Suominen A, Sourander A. Parental psychiatric disorders and autism spectrum disorders. *Psychiatry Res* 2013; 207: 203-211.
205. Jokiranta E, Heinimaa M, Partanen A, Brown A, Sourander A. Association between parental psychiatric history and autism spectrum disorders (ASD). *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011; 20: S142-S143.
206. Belanger SA, Caron J. Evaluation of the child with global developmental delay and intellectual disability. *Paediatr Child Health* 2018; 23: 403-410.
207. Manning M, Hudgins L. ACMG Practice Guidelines: Use of array-based technology in the practice of medical genetics. *Genet Med* 2007; 9: 650-3.
208. Moeschler JB, Shevell M, American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. *Pediatrics* 2006; 117: 2304-16.

209. Shaffer LG, American College of Medical Genetics Professional Practice and Guidelines Committee. American College of Medical Genetics guideline on the cytogenetic evaluation of the individual with developmental delay or mental retardation. *Genet Med* 2005; 7: 650-4.
210. Sherman S, Pletcher BA, Driscoll DA. Fragile X syndrome: diagnostic and carrier testing. *Genet Med* 2005; 7: 584-7.
211. Shevell M, Ashwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D et al. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2003; 60: 367-80.
212. Flore LA, Milunski JM. Updates in the genetic evaluation of the child with global developmental delay or intellectual disability. *Sem Ped Neurol* 2012; 19: 173-180.
213. Michelson DJ, Shevell MI, Sherr MH, Moeschler JB, Gropman AL, Ashwal S. Evidence report: Genetic and metabolic testing on children with global developmental delay, Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of neurology and the practice committee of the child neurology society. *Neurology* 2011; 77: 1629-1635.
214. Mordaunt D, Gabbett M, Waugh M, O'Brien K, Heussler H. Uptake and diagnostic yield of chromosomal microarray in an Australian Child Development Clinic. *Children* 2014; 1: 21-30.
215. McKay V, Efron D, Palmer EE, White SM, Pearson C, Danchin M. Current use of chromosomal microarray by Australians paediatricians and implications for the

- implementation of next generation sequencing. *J Paediatr Child Health* 2017; 53: 650-656.
216. Rutz A, Dent KM, Botto LD, Young PC, Carbone PS. Brief report: Pediatricians perspectives regarding genetic evaluations of children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2018; doi: 10.1007/s10803-018-3738-z.
217. Ellison JW, Ravnan JB, Rosenfeld JA, Morton A, Neill NJ, Williams MS et al. Clinical utility of microosomal microarray analysis. *Pediatrics* 2012; 130: e1085-1095.
218. Reiff M, Ross K, Mulchandani S, Propert KJ, Pyertirz RE, Spinner NB et al. Physicians' perspectives on the uncertainties and the implications of chromosomal microarray testing of children and families. *Clin Genet* 2013; 83: 23-30.
219. Shea L, Newschaffer CJ, Xie M, Myers SM, Mandell DS. Genetic testing and genetic counseling among Medicaid-enrolled children with autism spectrum disorder in 2001 and 2007. *Hum Genet* 2014; 133: 111-116.
220. Geddes GC, Basel D, Frommelt P, Kinney A, Earing M. Genetic testing protocol reduces costs and increase rate of genetic diagnosis in infants with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2017; 38: 1465-1470.
221. Coulter ME, Miller DT, Harris DJ, Hawley P, Picker J, Roberts AE et al. Chromosomal microarray testing influences medical management. *Genet Med* 2011; 13: 770-776.
222. Adam MP, Justice AN, Schelley S, Kwan A, Hudgins L, Martin CL. Clinical Utility of Array Comparative Genomic Hybridization: Uncovering Tumor Susceptibility in Individuals with Developmental Delay. *J Pediatr* 2009; 154: 143-146.

223. Henderson LB, Applegate CD, Wohler E, Sheridan MB, Hoover-Fong J, Batista DA. The impact of chromosomal microarray on clinical management: a retrospective analysis. *Genet Med* 2014; 16: 657-664.
224. Saam J, Gudgeon J, Aston E, Brothman AR. How physicians use array comparative genomic hybridization in results to guide patient management in children with developmental delay. *Genet Med* 2008; 10: 181-186.
225. Hayeems RZ, Babul-Hirji R, Hoang N, Weksberg R, Shuman C. Parent's experience with pediatric microarray: Transferrable lessons in the era of genomic counseling. *J Genet Counsel* 2016; 25: 298-304.
226. Narcisa V, Discenza M, Vaccari E, Rosen-Sheidley B, Hardan AY, Couchon E. Parental interest in a genetic risk assessment test for autism spectrum disorders. *Clin Pediatr* 2013; 52: 139-146.
227. Reiff M, Benhardt BA, Mulchandani S, Soucier D, Cornell D, Pyeritz RE et al. "What does it mean?": Uncertainties in understanding results of chromosomal microarray testing. *Genet Med* 2012; 14: 250-258.
228. Reiff M, Giarelli E, Bernhardt BA, Easley E, Spinner NB, Sankar PL et al. Parents' perceptions of the usefulness of chromosomal microarray analysis for children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2015; 45: 3262.-3275.
229. Turbitt E, Halliday JL, Amor DJ, Metcalfe SA. Preferences for results from genomic microarrays: Comparing parents and health care providers. *Clin Genet* 2015; 87: 21-29.
230. Jez S, Martin M, South S, Vanzo R, Rothwell E. Variants of unknown significance on chromosomal microarray analysis: parental perspectives. *J Community Genet* 2015; 6: 343-349.

231. Kiedrowski LA, Owens KM, Yashar BM, Schuette JL. Parents' Perspectives on Variants of Uncertain Significance from Chromosome Microarray Analysis. *J Genet Counsel* 2016; 25: 101-111.
232. Lingen M, Albers L, Borchers M, Haass S, Gartner J, Schroder S et al. Obtaining a genetic diagnosis in a child with disability: impact on parental quality of life. *Clin Genet* 2016; 89: 258-266.
233. Reiff M, Bugos E, Giarelli E, Bernhardt BA, Spinner NB, Sankar PL et al. "Set in stone" or "Ray of hope": Parents beliefs about cause and prognosis after genomic testing of children diagnosed with ASD. *J Autism Dev Disord* 2017; 47: 1453-1463.
234. Krabbenborg L, Vissers LE, Schieving J, Kleefstra T, Kamsteeg EJ, Veltman et al. Understanding the psychosocial effects of WES test results on parents of children with rare diseases. *J Genet Counsel* 2016; 25: 1207-1214.
235. Wilkins EJ, Archibald AD, Sahhar AD, White SM. "It wasn't a disaster or anything": Parent's experience of their child's uncertain chromosomal microarray result. *Am J Med Genet* 2016; 170: 2895-2904.
236. McAllister M, Davies L, Payne K, Nicholls S, Donnai D, MacLeod, R. The emotional effects of genetic diseases: Implications for clinical genetics. *Am J Med Genet* 2007; 143A: 2651-2661.
237. Desai P, Haber H, Bulafka J, Russell A, Clifton R, Zachary J et al. Impacts of variants of uncertain significance on parental perceptions of children after prenatal chromosome microarray testing. *Prenat Diagn* 2018; 38: 740-747.
238. Frankel LA, Pereira S, McGuire AL. Potential psychosocial risks of sequencing newborns. *Pediatrics* 2016; 137: S24-29.

239. Burns N, Grove SK. *The practice of nursing research: Appraisal, synthesis and generation of evidence*, 6th edition, Saunders Elsevier, USA, 2009.
240. Corbière M, Larivière N. *Méthodes qualitatives, quantitatives et mixtes dans la recherche en sciences humaines, sociales et de la santé*. Presses de l'Université du Québec, Québec, Canada, 2014.
241. Creswell JW. *Research design: Qualitative, quantitative and mixed methods approaches*, 4th edition, SAGE Publications, USA, 2014.
242. Cunningham CT, Quan H, Hemmelgarn B, Noseworthy T, Beck CA, Dixon E, et al. Exploring physician specialist response rates to web-based surveys. *BMC Med Res Methodol* 2015; 9: 15: 32, 10.1186/s12874-015-0016-z.
243. Kellerman SE, Herold J. Physician response to surveys: A review of the literature. *Am J Prev Med* 2001; 20: 61-67.
244. Van Geest JB, Johnson TP, Welch VL. Methodologies for improving response rates in surveys of physicians: A systematic review. *Eval Health Prof* 2007; 30: 303-321.
245. Fortin MF. *Fondements et étapes du processus de recherche*. Editions Chenelière éducation, Montréal, Canada, 2006.
246. James KM, Ziegenfuss JY, Tilburt JC, Harris AM, Beebe TJ. Getting physicians to respond: The impact of incentive type and timing on physician survey response rates. *Health Serv Res* 2011; 46: 232-242.
247. Creswell JW, Plano Clark VL, Gutman ML, Hanson WE. Advanced mixed methods research designs. In Tashakkori A., & Teddlie C. (Eds). *Handbook of mixed methods in social and behavioral research*. Thousand Okas, CA: Sage, 2003.

248. Doyle L, Brady AM, Byrne G. An overview of mixed methods research. *J Res Nurs* 2009; 14: 175-185.
249. Hanson WE, Creswell JW, Plano Clark VL, Petska KS, Creswell JD. Mixed methods research designs in counseling psychology. *J Couns Psychol* 2005; 52: 224-235.
250. Castro FG, Kellison JG, Boyd SJ, Kopak A. A methodology for conducting integrative mixed methods research and data analyses. *J Mix Methods Res* 2010; 4: 342-360.
251. Cossette L, Duclos E. Statistics Canada. *A Profile of Disability in Canada, 2001*. Available at <http://www.statcan.gc.ca/pub/89-577-x/89-577-x2001001-eng.pdf>.
252. Burke W, Zimmern RL, Kroese M. Defining purpose: a key step in genetic test evaluation. *Genet Med* 2007; 9 : 675-81.
253. Association des Pédiatres du Québec - Fédération des médecins spécialistes du Québec <https://www.fmsq.org/fr/la-fmsq/organisation/associations/association-des-pediatres-du-quebec>. Using data from 2015 (website accessed on November 10th 2015).
254. Rinke ML, Mikat-Stevens N, Saul R, Driscoll A, Healy J, Tarini BA. Genetic services and attitudes in primary care pediatrics. *Am J Med Genet A* 2014; 164A: 449-55.
255. Committee on genetics. Molecular genetic testing in pediatric practice: A subject review. *Pediatrics* 2000; 106: 1494-1497.
256. Ross LF, Saal HM, David KL, Anderson RR, American Academy of Pediatrics, American College of Medical Genetics. Technical report: ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Genet Med* 2013; 15: 234-245.
257. Tarini BA, Zikmund-Fisher BJ, Saal HM, Edmondson L, Uhlmann WR. Primary Care Providers' Initial Evaluation of Children with Global Developmental Delay: A Clinical Vignette Study. *J Pediatr* 2015; 167: 1404-8.e1.

258. Burgers JS, Grol RPTM, Zaat JOM, Spies TH, van der Bij AK, Mookink HGA. Characteristics of effective clinical guidelines for general practice. *Br J Gen Pract* 2003; 53:15-19.
259. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, Rubin HR. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999; 282:1458-65.
260. Foy R, MacLennan G, Grimshaw J, Penney G, Campbell M, Grol R. Attributes of clinical recommendations that influence change in practice following audit and feedback. *J Clin Epid* 2002; 55: 717-722.
261. Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, in't Veld C, Rutten G, Mookink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *BMJ* 1998; 317: 858-861.
262. Mikat-Stevens NA, Larson IA, Tarini BA. Primary-care providers' perceived barriers to integration of genetics services: a systematic review of the literature. *Genet Med* 2015; 17: 169-76.
263. Scott SD, Grimshaw J, Klassen TP, Nettel-Aguirre A, Johnson DW. Understanding implementation processes of clinical pathways and clinical practice guidelines in pediatric contexts: a study protocol. *Implement Sci* 2011; 6: 133, doi: 10.1186/1748-5908-6-133.
264. Van Karnebeek CDM, Jansweijer MCE, Leenders AGE, Offringa M, Hennekam RCM. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 6-23.

265. Bowdin S, Gilbert A, Bedoukian E, Carew C, Adam MP, Belmont J, et al. Recommendations for the integration of genomics into clinical practice. *Genet Med* 2016; 18: 1075-1084.
266. Manolio TA, Chisholm RL, Ozenberger B, Roden DM, Williams MS, Wilson R, et al. Implementing genomic medicine in the clinic: the future is here. *Genet Med* 2013; 15: 258-67.
267. Rosas-Blum E, Shirsat P, Leiner M. Communicating genetic information: A difficult challenge for future pediatricians. *BMC Med Educ* 2007; 7: 17.
268. Manning M, Hudgins L. Professional practice and guidelines Committee. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics provide for detection of chromosomal abnormalities. *Genet Med* 2010; 12: 742-745.
269. Dumont-Driscoll M. Genetics and the general pediatrician: Where do we belong in this exploding field of medicine? *Curr Probl Pediatr* 2002; 32: 1-28.
270. Houwink EJ, van Luijk SJ, Henneman L, van der Vleuten C, Jan Dinant G, Cornel MC. Genetic educational needs and the role of genetics in primary care: a focus group study with multiple perspectives. *BMC Fam Pract* 2011; 12: 5.
271. Rinke ML, Driscoll A, Mikat-Stevens N, Healy J, Colantuoni E, Elias AF et al. A Quality Improvement Collaborative to Improve Pediatric Primary Care Genetic Services. *Pediatrics* 2016; 137: e20143874.
272. Shur N, Gunn S, Feit L, Oh AK, Yatchmink Y, Abuelo D. The role of new genetic technology in investigating autism and developmental delay. *Medicine & Health/Rhode Island* 2011; 94: 134-137.

273. Chen, KT, Ma GC, Chang TM, Chen M. Array-CGH identification of cryptic submicroscopic imbalances in handicapped children when their mothers are seeking subsequent pregnancies. *Chromosome Res* 2011; 19: S205-S206.
274. Raymond FL. Genetic services for people with intellectual disability and their families. *J Intellect Disabil Res* 2003; 47: 509-514.
275. Creswell JW. *Research design: Qualitative, quantitative and mixed method approaches*. 2nd edition. Thousand Oaks (CA), Sage Publications, 2003.
276. Denzin NK, Lincoln YS. *Handbook of qualitative research*. 2nd edition. Thousand Oaks (CA), Sage Publications, 2000.
277. Bester J, Cole CM, Kodish E. The limits of informed consent for an overwhelmed patient: Clinician's role in protecting patients and preventing overwhelm. *AMA J Ethics* 2016; 18: 869-896.
278. Kayrouz N, Milne SL, McDonald JL. Social disadvantage and developmental diagnosis in pre-schoolers. *J Paediatr Child Health* 2017; 53: 563-568.
279. Linsell L, Malouf R, Morris J, Kurinczuk JJ, Marlow N. Prognostic factors for poor cognitive development in children born very preterm or with very low birth weight: A systematic review. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 1162-1172.
280. Thomaidis L, Zantopoulos GZ, Fouzas S, Mantagou L, Bakoula C, Konstantopoulos A. Predictors of severity and outcome of global developmental delay without definitive etiologic yield: a prospective observational study. *BMC Pediatr* 2014; 14: 40.
281. Barak-Levy Y, Atzaba-Poria N. Paternal versus maternal coping styles with child diagnosis of developmental delay. *Res Dev Disabil* 2013; 34: 2040-2046.

282. Public Health Agency of Canada (2018). *Autism spectrum disorder among children and youth in Canada 2018: A report of the national autism spectrum disorder surveillance system*. Public Health Agency of Canada, Ottawa, March 2018.
283. Van Hoyweghen I, Rebert L. Your genes in insurance: From genetic discrimination to genomic solidarity. *Per Med* 2012; 9: 871-877.
284. Tremblay I, Laberge AM, Cousineau D, Carmant L, Rowan A, Janvier A. Paediatricians' expectations and perspectives regarding genetic testing for children with developmental disorders. *Acta Paediatr* 2017; 107: 838-844.
285. Chen LS, Xu L, Huang TY, Dhar SU. Autism genetic testing: A qualitative study of awareness, attitudes, and experiences among parents of children with autism spectrum disorders. *Genet Med* 2013; 15: 274-281.
286. Hsieh HF, Shannon SE. Three approaches to qualitative content analysis. *Qual Health Res* 2005; 15: 1277-1288.
287. Tremblay I, Grondin S, Laberge AM, Cousineau D, Carmant L, Rowan A, et al. Diagnostic and therapeutic misconception: Parental expectations and perspectives regarding genetic testing for developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 2018, doi: 10.1007/s10803-018-3768-6.
288. Cuccaro ML, Czape K, Alessandri M, Lee J, Deppen AR, Bendik E, et al. Genetic testing and corresponding services among individuals with autism spectrum disorder (ASD). *Am J Med Genet A* 2014; 164A: 2592–2600.
289. Kiely B, Vettam S, Adesman A. Utilization of genetic testing among children with developmental disabilities in the United States. *Appl Clin Genet* 2016; 9: 93–100.

290. Godfrey E, Clark P. Developing standards for chromosomal microarray testing in counselling in paediatrics. *Acta Paediatr* 2014; 103 : 574-577.
291. Durand G. *Introduction générale à la bioéthique : Histoire, concepts et outils*. Éditions Fides, Québec, 2005.
292. Buchanan AE, Brock DW. *Deciding for others: The ethics of surrogate decision making*. Cambridge University Press, 1990.
293. Collège des Médecins du Québec. *Code de déontologie*. Document consulté le 13 décembre 2018 à l'adresse suivante : <http://www.cmq.org/page/fr/code-de-deontologie-des-medecins.aspx>.
294. Janvier A, Payot A. *Éthique clinique : un guide pour aborder la pratique*. Éditions du CHU Sainte-Justine, Montréal, Québec, 2015.
295. Ross LF. *Children, families and health care decision-making*. New York: Oxford University Press, 1998.
296. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of biomedical ethics*. Seventh edition. Oxford University Press, 2012.
297. Beebe LH, Smith K. Informed consent to research in persons with schizophrenia spectrum disorders. *Nurs Ethics* 2010; 17: 425-434.
298. Evenhuis H, Van Splunder J, Vink M, Weerdenburg C, van Zanten B, Stilman J. Obstacles in large-scale epidemiological assessment of sensory impairment in a Dutch population with intellectual disabilities. *J Intellect Disabil* 2004; 48: 708-718.
299. Flory J, Emanuel E. Interventions to improve research participants' understanding in informed consent to search: A systematic review. *JAMA* 2004; 292: 1593-1601.

300. Cleaver S, Ouellette-Kuntz H, Sakar, A. Participation in intellectual disability research: a review of 20 years of studies. *J Intellect Disabil Res* 2010; 54 : 187-193.
301. Kripalani S, Bengtzen R, Henderson LE, Jacobson TA. Clinical research in low-literacy populations: Using teach-back to assess comprehension of informed consent and privacy information. *IRB: Ethics Hum Res* 2008; 30: 13-19.
302. Breese PE, Burman WJ, Goldberg S, Weis SE. Education level, primary language, and comprehension of the informed consent process. *J Empir Res Hum Res Ethics* 2007; 2: 69-79.
303. Raich PC, Plomer KD, Coyne CA. Literacy, comprehension, and informed consent in clinical research. *Cancer Invest* 2001; 19: 437-445.
304. Davis K, Gavidia-Payne S. The impact of child, family, and professional support characteristics on the quality of life in families of young children with disabilities. *J Intellect Dev Disabil* 2009; 34: 153-162.
305. Estes A, Munson J, Dawson G, Koehler E, Zhou XH, Abbott R. Parenting stress and psychological functioning among mothers of preschool of children with autism and developmental delay. *Autism* 2009; 13: 375-387.
306. Hutchison L, Feder M, Abar B, Winsler A. Relations between parenting stress, parenting style, and child executive functioning for children with ADHD or autism. *J Child Fam Stud* 2016; 25: 3644–3656.
307. Mazzucchelli TG, Hodges J, Kane RT, Sofronoff K, Sanders MR, Einfeld S et al. Parenting and family adjustment scales (PAFAS): validation of a brief parent-report measure for use with families who have a child with a developmental disability. *Res Dev Disabil* 2018; 72:140-151.

308. Rentinck IC, Ketelaar M, Jongmans MJ, Gorter JW. Parents of children with cerebral palsy: A review of factors related to the process of adaptation. *Child Care Health Dev* 2007; 33: 161-169.
309. Vasilopoulou E, Nisbet J. The quality of life of parents of children with autism spectrum disorder: A systematic review. *Res Autism Spectr Disord* 2016; 23; 36–49.
310. Bourke-Taylor H, Pallant JF, Law M, Howie L. Predicting mental health among mothers of school-aged children with developmental disabilities: The relative contribution of child, maternal and environmental factors. *Res Dev Disabil* 2012; 33: 1732–1740.
311. Allik H, Larsson JO, Smedje H. Health-related quality of life in parents of school-age children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Health Qual Life Outcomes* 2006; 4: 1–8.
312. Lee GK, Lopata C, Volker MA, Thomeer ML, Nida RE, Toomey JA, et al. Health-related quality of life of parents of children with high-functioning autism spectrum disorders. *Focus Autism Other Dev Disabl* 2009; 24: 227–239.
313. Siman-Tov A, Kaniel S. Stress and personal resource as predictors of the adjustment of parents to autistic children: A multivariate model. *J Autism Dev Disord* 2011; 41: 879–890.
314. Ekas NV, Lickenbrock DM, Whitman TL. Optimism, social support, and well-being in mothers of children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2010; 40: 1274–1284.
315. Kapp L, Brown O. Resilience in families adapting to autism spectrum disorder. *J Psychol Afr* 2011; 21: 459–463.

316. Xiao B, Qiu W, Ji X, Liu X, Huang Z, Liu H et al. Marked Yield of re-evaluating phenotype and exome/target sequencing data in 33 individuals with intellectual disabilities. *Am J Med Genet A* 2018, 176: 107-115.
317. Rump P, Jazayeri O, van Dijk-Bos KK, Johansson LF, van Essen AJ, Verheij JB et al. Whole-exome sequencing is a powerful approach for establishing the etiological diagnosis in patients with intellectual disability and microcephaly. *BMC Med Genomics* 2016; 4:9:7, doi: 10.1186/s12920-016-0167-8
318. Dar-Nimrod I, Heine SJ. Genetic essentialism: On the deceptive determinism of DNA. *Psychol Bull* 2011; 13: 800.
319. Lebowitz MS, Rosenthal JE, Ahn WK. Effects of biological versus psychosocial explanations on stigmatization of children with ADHD. *J Atten Disord* 2013; 20: 240-250.
320. Parrott R, Kahl ML, Ndiaye K, Traeder T. Health communication, genetic determinism, and perceived control: The roles of beliefs about susceptibility and severity versus disease essentialism. *J Health Commun* 2012; 17: 762–778.
321. McConkie-Rosell A, Hooper SR, Pena LDM, Schoch K, Spillmann RC, Jiang YH et al. Undiagnosed Diseases Network, Palmer C, Shashi V. Psychosocial Profiles of Parents of Children with Undiagnosed Diseases: Managing Well or Just Managing? *J Genet Couns* 2018; 27: 935-946.
322. Carmichael N, Tsipis J, Windmueller G, Mandel L, Estrella E. “Is it going to hurt?”: the impact of the diagnostic odyssey on children and their families. *J Genet Couns* 2015; 24: 325–335.

323. Rosenthal ET, Biesecker LG, Biesecker BB. Parental attitudes toward a diagnosis in children with unidentified multiple congenital anomaly syndromes. *Am J Med Genet A* 2001; 103: 106–114.
324. Spillmann RC, McConkie-Rosell A, Pena L, Jiang YH, Schoch K, Walley N, et al. A window into living with an undiagnosed disease: illness narratives from the Undiagnosed Diseases Network. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 71.
325. Yanes T, Humphreys L, McInerney-Leo A, Biesecker B. Factors associated with parental adaptation to children with an undiagnosed medical condition. *J Genet Couns* 2016; 26: 829-840.
326. Hinton D, Kirk S. Living with uncertainty and hope: A qualitative study exploring parents' experiences of living with childhood multiple sclerosis. *Chronic Illn* 2017; 13: 88-99.
327. Pelentsov LJ, Fielder AL, Laws TA, Esterman AJ. The supportive care needs of parents with a child with a rare disease: results of an online survey. *BMC Fam Pract* 2016; 17: 88, doi: 10.1186/s12875-016-0488-x.
328. Whitmarsh II, Davis AM, Skinner D, Bailey DB Jr. A place for genetic uncertainty: parents valuing an unknown in the meaning of disease. *Soc Sci Med* 2007; 65: 1082-93.
329. Peay HL, Meiser B, Kinnett K, Furlong P, Porter K, Tibben, A. Mothers' psychological adaptation to Duchenne/Becker muscular dystrophy. *Eur J Hum Genet* 2016; 24: 633–637.
330. Besier T, Born A, Henrich G, Hinz A, Quittner AL, Goldbeck L. Anxiety, depression, and life satisfaction in parents caring for children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 672–682.

331. Vander Haegen M, Etienne AM. Intolerance of uncertainty in parents of childhood cancer survivors: A clinical profile analysis. *J Psychosoc Oncol* 2018; Nov : 1-17.
332. Webster M. The cycle of uncertainty: parents' experiences of childhood epilepsy. *Sociol Health Illn* 2018; doi: 10.1111/1467-9566.12815.
333. Cappe É, Poirier N, Sankey C, Belzil A, Dionne C. Quality of life of French Canadian parents raising a child with autism spectrum disorder and effects of psychosocial factors. *Qual Life Res* 2018; 27: 955-967.
334. Muller C, Cameron LD. Trait anxiety, information modality, and responses to communications about prenatal genetic testing. *J Behav Med* 2014; 37: 988-99.
335. Abbeduto L, Seltzer MM, Shattuck P, Krauss MW, Orsmond G, Murphy MM. Psychological well-being and coping in mothers of youths with autism, Down syndrome, or Fragile X syndrome. *Am J Ment Retard* 2004; 109: 237–254.
336. Benson PR. Network characteristics, perceived social support, and psychological adjustment in mothers of children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2012; 42: 2597–2610.
337. Dabrowska A, Pisula E. Parenting stress and coping styles in mothers and fathers of pre-school children with autism and Down syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2010; 54: 266–280.
338. Cuzzocrea F, Murdaca AM, Costa S, Filippello P, Larcian R. Parental stress, coping strategies and social support in families of children with a disability. *Child Care Pract* 2016; 22: 3–19.
339. Pottie CG, Ingram KM. Daily stress, coping, and well-being in parents of children with autism: A multilevel modeling approach. *J Fam Psychol* 2008; 22 : 855–864.

340. Gilson K, Davis E, Johnson S, Gains J, Brunton S, Reddihough D et al. Supporting the mental health of mothers of children with a disability: What do mothers need? *Dev Med Child Neurol* 2016; 58: 54, doi:http://dx.doi.org/10.1111/dmcn.51_13224
341. Veldhuizen S, Bedard C, Rodriguez C, Cairney J. Psychological distress and parent reporting on child health: The case of developmental delay. *Res Dev Disabil* 2017; 63: 11-17.
342. Andre-Barron D, Strydom A, Hassiotis A. What to tell and how to tell: A qualitative study of information sharing in research for adults with intellectual disability. *J Med Ethics* 2008; 34: 501-506.
343. Cohen J, Hoon A, Wilms Floet AM. Providing family guidance in rapidly shifting sand: Informed consent for genetic testing. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55: 755-768.
344. Bhansali S, Shafiq N, Malhotra S, Pandhi P, Singh I, Venkateshan SP et al. Evaluation of the ability of clinical research participants to comprehend informed consent form. *Contemp Clin Trials* 2008; 30: 427-430.
345. Coyne CA, Xu R, Raich P, Plomer K, Dignan M, Wenzel LB. et al. Randomized clinical trial of an easy-to-read informed consent statement for clinical trial participation: A study of the eastern Cooperative oncology group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 836-842.
346. Swaine J, Parish SL, Luken K, Atkins L. Recruitment and consent of women with intellectual disabilities in a randomised control trial of a health promotion intervention. *J Intellect Disabil Res* 2011; 55: 474-483.
347. Palmer EE, Peters GB, Mowat D. Chromosome microarray in Australia: A guide for paediatricians. *J Paediatr Child Health* 2012; 48: 59-67.

348. Wirshing DA, Wirshing WC, Marder SR, Liberman RP, Mintz, J. Informed consent: Assessment of comprehension. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1508-1511.
349. Stiles PG, Poythress NG, Hall A, Falkenbach D, Williams R. Improving understanding of research consent disclosures among persons with mental illness. *Psychiatr Serv* 2001; 52: 780-785.
350. Coletti AS, Heagerty P, Sheon AR, Gross M, Koblin BA, Metzger DS et al. Randomized, controlled evaluation of a prototype informed consent process for HIV vaccine efficacy trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32 : 161-169.

**ANNEXE 1 : LETTRE D'INTRODUCTION ENVOYÉE AUX MÉDECINS LORS DE
L'ÉTUDE 1**

RE: Invitation à participer à une étude portant sur le rôle des tests génétiques dans l'évaluation des enfants présentant un retard de développement et leurs impacts sur les soins offerts à l'enfant et à sa famille.

Cher collègue,

Nous effectuons un projet de recherche portant sur l'utilisation et l'impact des tests génétiques dans l'évaluation des enfants présentant un retard de développement. Cette clientèle étant fréquemment rencontrée par les médecins, nous sollicitons votre participation à une étude dont l'objectif est de nous aider à mieux comprendre le processus décisionnel que vous adoptez afin de déterminer la pertinence de prescrire un test génétique chez ces enfants.

Vous trouverez, ci-joint, un document explicatif, un questionnaire à compléter ainsi qu'une enveloppe de retour affranchie. Nous apprécierions si vous pouviez nous retourner le questionnaire rempli d'ici le _____.

Si vous désirez de plus amples informations, nous vous invitons à nous contacter au 1-514-345-4931 poste 2913.

Nous vous remercions pour votre précieuse collaboration,

Isabelle Tremblay, Ph.D. en psychologie
Psychologue en génétique
Étudiante au doctorat en sciences biomédicales
CHU Ste-Justine
1-514-345-4931 poste 2913
isabelle.tremblay.hsj@ssss.gouv.qc.ca

**ANNEXE 2 : LETTRE DE RAPPEL ENVOYÉE AUX MÉDECINS LORS DE
L'ÉTUDE 1**

Rappel concernant l'étude portant sur le rôle des tests génétiques dans l'évaluation des enfants présentant un retard de développement et leurs impacts sur les soins offerts à l'enfant et à sa famille.

Cher collègue,

Au cours des dernières semaines, nous vous avons fait parvenir une invitation pour participer à une étude concernant l'utilisation des tests génétiques dans l'évaluation des enfants présentant un retard de développement. À ce jour, nous n'avons pas reçu votre questionnaire complété. Afin de nous aider à mieux comprendre le processus décisionnel que les médecins adoptent afin de déterminer la pertinence de prescrire un test génétique chez un enfant présentant un retard de développement et d'avoir une image aussi représentative que possible du vécu des médecins, il est nécessaire de recueillir le point de vue du plus grand nombre possible de médecins. Par conséquent, nous sollicitons à nouveau votre participation à notre étude.

Nous apprécierions si vous pouviez nous retourner le questionnaire rempli d'ici le _____ . Si vous avez déjà envoyé le questionnaire complété, veuillez ne pas tenir compte de cet avis.

Si vous désirez de plus amples informations ou si vous désirez obtenir une autre copie du questionnaire, nous vous invitons à nous contacter au 1-514-345-4931 poste 2913.

Nous vous remercions pour votre précieuse collaboration,

Isabelle Tremblay, Ph.D en psychologie
Psychologue en génétique
Étudiante au doctorat en sciences biomédicales
CHU Ste-Justine
1-514-345-4931 poste 2913
isabelle.tremblay.hsj@ssss.gouv.qc.ca

ANNEXE 3 : QUESTIONNAIRE POUR LES MÉDECINS LORS DE L'ÉTUDE 1

Questionnaire sur le processus décisionnel des médecins au sujet de l'utilisation de tests génétiques lors de l'évaluation d'enfants présentant un retard de développement
--

En premier lieu, nous aimerions vous remercier pour votre participation. Nous espérons que les résultats de cette étude permettront d'améliorer les pratiques et d'offrir de meilleurs soins aux enfants présentant un retard de développement et à leurs familles.

Dans ce questionnaire, nous nous intéressons au processus que vous utilisez lorsque vous évaluez des enfants présentant un retard de développement. Il importe que vous répondiez selon votre expérience et votre jugement clinique. Nous souhaitons que vos réponses reflètent les décisions que vous auriez prises dans votre pratique habituelle.

Ce questionnaire comporte 39 questions :

- Les questions 1 à 11 sont d'ordre démographique et permettront d'interpréter les réponses des parties suivantes.
- Les questions 11 à 17 portent sur l'utilisation de tests génétiques dans votre pratique médicale.
- Les questions 18 et 19 portent sur les effets des résultats des tests génétiques sur la prise en charge d'un patient présentant un retard de développement.
- 8 vignettes cliniques regroupent les questions 20 à 36.
- Les questions 37 et 38 portent sur les effets des caractéristiques d'un patient sur le processus décisionnel d'un médecin au sujet de l'utilisation d'un test génétique.
- La question 39 porte sur l'utilisation et l'appréciation des guides de pratique clinique.

En répondant, cela manifeste que vous avez donné votre consentement à participer à l'étude. Inscrivez vos réponses directement sur le questionnaire. Pour répondre au questionnaire, de 20 à 30 minutes seront nécessaires. Enfin, lorsque vous aurez terminé, veuillez nous retourner le questionnaire rempli par le biais de l'enveloppe affranchie jointe aux documents.

Nous vous remercions pour votre précieuse collaboration,

Isabelle Tremblay, Ph.D en psychologie
Psychologue et étudiante au doctorat en sciences biomédicales
Sous la supervision de Dre Anne-Marie Laberge et Dre Annie Janvier
CHU Ste-Justine
Courriel : isabelle.tremblay.hsj@ssss.gouv.qc.ca
Téléphone : 1-514-345-4931 poste 2913

QUESTIONNAIRE PORTANT SUR LE PROCESSUS DECISIONNEL DES MEDECINS AU SUJET DE
L'UTILISATION DE TEST GENETIQUE LORS DE L'EVALUATION D'ENFANTS PRESENTANT UN
RETARD DE DEVELOPPEMENT

PARTIE 1 : INFORMATIONS GENERALES

1) Quel est votre genre?

Masculin

Féminin

2) Quel est votre groupe d'âge?

20-29 ans

30-39 ans

40-49 ans

50-59 ans

60 ans et +

3) Parmi les choix suivants, lequel décrit le mieux votre pratique?

Pédiatre généraliste

Pédiatre du développement

Neuropédiatre

Généticien

Pédopsychiatre

Autre : _____

4) Combien d'années d'expérience clinique avez-vous dans la pratique médicale? _____

5) Quel pourcentage de votre pratique médicale se déroule en centre hospitalier ?

- 25% et moins
- Entre 26 et 50%
- Entre 51 et 75%
- Entre 76 et 100%

6) Pratiquez-vous dans un centre universitaire ?

- Oui
- Non

7) Indiquez le nombre d'habitants dans la ville ou la région où se déroule la majorité de votre pratique.

- 49 999 habitants et moins
- Entre 50 000 et 99 999 habitants
- Entre 100 000 et 499 999 habitants
- Entre 500 000 et 999 999 habitants
- 1 000 000 habitants et plus

8) Dans votre pratique médicale, voyez-vous des enfants âgés de 0 à 5 ans présentant un retard de développement?

- Oui (PASSEZ AUX PROCHAINES QUESTIONS)
- Non

SI VOUS NE VOYEZ PAS D'ENFANT PRESENTANT UN RETARD DE DEVELOPPEMENT DANS VOTRE PRATIQUE MEDICALE, VEUILLEZ RETOURNER LE QUESTIONNAIRE NON REMPLI DANS L'ENVELOPPE AFFRANCHIE FOURNIE AVEC LE QUESTIONNAIRE.

9) Pendant une semaine de travail typique, combien de patients voyez-vous ?
_____ patients

10) Parmi ces patients, combien sont des enfants? _____

11) Parmi les patients âgés de 0 à 5 ans, combien ont un retard de développement? _____

PARTIE 2 : UTILISATION DES TESTS GENETIQUES

12) Avez-vous déjà utilisé des tests génétiques (ex : caryotype, FISH, recherche de X-Fragile, etc.) lors de l'évaluation d'un enfant présentant un retard de développement?

Oui (PASSEZ AUX QUESTIONS 12.1 ET 12.2)

Non (PASSEZ À LA QUESTION 12.3)

12.1) Parmi les tests génétiques suivants, lequel/lesquels avez-vous déjà utilisé(s)?
(SÉLECTIONNEZ TOUS LES ÉNONCÉS QUI S'APPLIQUENT)

Caryotype

FISH pour rechercher un syndrome particulier

Test moléculaire pour le syndrome du X-Fragile

Recherche de réarrangements subtélomériques

Hybridation génomique comparée (HGC)

Imagerie cérébrale

EEG

Tests moléculaires pour un syndrome particulier

Autres : _____

12.2) À quelle fréquence utilisez-vous des tests génétiques lors de l'évaluation d'enfants présentant un retard de développement?

Jamais

1

2

3

4

Toujours

5

12.3) Si vous n'avez jamais utilisé de test génétique, quelle(s) raison(s) expliquent cette décision? (SÉLECTIONNEZ TOUS LES ÉNONCÉS QUI S'APPLIQUENT)

Les tests ne sont pas disponibles dans mon milieu

Il est préférable de se référer à un spécialiste

Je ne me sens pas à l'aise pour interpréter les résultats

Autre : _____

13) Comment qualifieriez-vous l'accessibilité aux investigations génétiques dans votre milieu?

Inaccessible

 1 2 3 4

Très accessible

 5

14) Le coût des différents tests génétiques influence-t-il votre choix d'investigation lors de l'évaluation d'un enfant présentant un retard de développement?

Oui

Non

15) Pensez-vous que le coût des différents tests génétiques influence le choix de vos collègues médecins lors de l'évaluation d'un enfant présentant un retard de développement?

Oui

Non

L'hybridation génomique comparée (HGC ou CGH)

L'hybridation génomique comparée (HGC) est une méthode d'analyse cytogénétique récente qui permet de détecter les aberrations génétiques dans l'ADN d'un individu donné ou d'une cellule tumorale. L'HGC détecte les gains ou les pertes de gènes en comparant l'ADN du patient à celle de référence. Cette technique ne peut détecter que les changements chromosomiques déséquilibrés (les translocations réciproques équilibrées et les inversions ne sont pas détectables). Ces tests ne sont pas disponibles de façon régulière, mais ils le seront peut-être dans un avenir rapproché.

16) Avez-vous déjà entendu parler de l'hybridation génomique comparée (CGH)?

Oui

Non

17) Si ce test était disponible dans votre pratique, l'utiliseriez-vous ?

Oui (PASSEZ À LA QUESTION 17.1)

Non (PASSEZ À LA QUESTION 18)

17.1) Prescririez-vous l'hybridation génomique comparée (HGC)...

chez tous les patients présentant un retard de développement

chez tous les patients présentant un retard de développement et des dysmorphies

chez tous les patients avec une histoire familiale de retard de développement

autre : _____

PARTIE 3 : EFFETS DES RESULTATS DES TESTS GENETIQUES

18) Jusqu'à quel point les raisons suivantes motivent-elles votre décision d'utiliser un test génétique ?

	Pas important					Très important
a. Établir un diagnostic	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b. Établir un pronostic	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c. Conseils reproductifs aux parents	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d. Accès aux services	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
e. Diminuer le nombre d'investigations post-diagnostic	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
f. Autre : _____	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

19) Selon vous, parmi les éléments de la prise en charge d'un patient présentant un retard de développement, quel impact les résultats des tests génétiques ont sur ...

	Aucun Impact					Très important
a. ... la relation patient-médecin?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b. ... la relation parents-médecin?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c. ... les conseils reproductifs?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d. ... l'accès aux soins et services?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
e. ... la prévention de complications?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
f. ... autre : _____	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

PARTIE 4 : VIGNETTES CLINIQUES

VIGNETTE 1 : RETARD GLOBAL DE DEVELOPPEMENT

Julie, une fillette âgée de 18 mois accompagné de sa mère, se présente à votre bureau pour son « examen de routine ». Elle est en bonne santé et sa croissance semble normale. Elle peut ramper et s'asseoir sans aide, mais ne parvient pas à se tenir debout sur ses jambes. Elle peut prononcer « papa », « mama » et des sons (ex : « bye-bye ») et elle ne fait pas encore des phrases. L'examen clinique ne révèle aucune anomalie physique ni neurologique et il n'y a pas d'histoire familiale de retard de développement.

20) Prescririez-vous un test génétique à Julie ?

Oui (PASSEZ À LA QUESTION 20.1)

Non (PASSEZ À LA QUESTION 20.2)

20.1) Quel(s) test(s) prescririez-vous ?

Caryotype

Recherche de réarrangements subtélomériques

FISH pour rechercher un syndrome particulier. Pour quel syndrome ? : _____

Tests moléculaires pour un syndrome particulier. Pour quel syndrome ? : _____

Autre _____

20.2) Si vous décidiez de ne pas prescrire de test génétique à Julie, quel (s) élément (s) influenceraient votre décision ? (SÉLECTIONNEZ TOUS LES ÉNONCÉS QUI S'APPLIQUENT)

Elle n'a pas d'anomalie physique ni neurologique

Elle n'a pas d'histoire familiale de retard de développement

Sa croissance est normale

Elle est en bonne santé

Autre : _____

21) Selon les informations fournies, feriez-vous d'autres examens ?

Oui (PASSEZ À LA QUESTION 21.1)

Non (PASSEZ À LA QUESTION 22)

21.1) Quel(s) examens complémentaires prescririez-vous ? (SÉLECTIONNEZ TOUS LES ÉNONCÉS QUI S'APPLIQUENT)

Évaluation de l'audition et de la vision

Electroencéphalogrammes (EEG)

Imagerie à résonance magnétique (IRM)

Test métabolique de dépistage

Concentration sanguine en plomb

Autre _____

VIGNETTE 2 : RETARD DE DEVELOPPEMENT AVEC TROUBLE DE COMPORTEMENT

Sylvie, une fille âgée de 30 mois que vous voyez pour la 1^{re} fois est amenée par ses parents, car ceux-ci s'inquiètent de ses problèmes de comportement. Elle est hyperactive, anxieuse, plutôt timide et fuit du regard. Lors de votre entretien avec les parents, vous soupçonnez un retard de développement modéré sans autres problèmes de santé. L'examen physique et neurologique ne révèle aucune anomalie (pas de microcéphalie). La mère s'inquiète, car ce type de comportement n'est pas fréquent dans la famille.

22) Prescrieriez-vous un test génétique à Sylvie ?

Oui (PASSEZ À LA QUESTION 22.1)

Non (PASSEZ À LA QUESTION 22.2)

22.1) Quel(s) test(s) prescririez-vous ?

Caryotype

Recherche de réarrangements subtélomériques

FISH pour recherche un syndrome particulier. Pour quel syndrome ? : _____

Tests moléculaires pour un syndrome particulier. Pour quel syndrome ? : _____

Autre _____

22.2) Si vous décidiez de ne pas prescrire de test génétique à Sylvie, quel (s) élément (s) influenceraient votre décision ? (SÉLECTIONNEZ TOUS LES ÉNONCÉS QUI S'APPLIQUENT)

- Elle n'a pas d'anomalie physique ni neurologique
- Elle n'a pas d'histoire familiale de retard de développement
- Ses problèmes de comportement suggèrent plutôt un trouble dans le spectre de l'autisme
- Elle est en bonne santé
- Autre : _____

23) Selon les informations fournies, feriez-vous d'autres examens ?

- Oui (PASSEZ À LA QUESTION 23.1)
- Non (PASSEZ À LA QUESTION 24)

23.1) Quel (s) examens complémentaires prescririez-vous ? (SÉLECTIONNEZ TOUS LES ÉNONCÉS QUI S'APPLIQUENT)

- Évaluation de l'audition et de la vision
- Électroencéphalogramme (EEG)
- Imagerie à résonance magnétique (IRM)
- Test métabolique de dépistage
- Concentration sanguine en plomb
- Autre _____

24) Auriez-vous répondu différemment aux questions précédentes si le patient était de sexe opposé ?

- Oui (PASSEZ À LA QUESTION 24.1)
- Non (PASSEZ À LA QUESTION 25)

24.1) À quelle(s) question(s) auriez- vous répondu différemment ?(SÉLECTIONNEZ LES ÉNONCÉS QUI S'APPLIQUENT)

QUESTION 22.1

QUESTION 22.2

QUESTION 23

QUESTION 23.1

VIGNETTE 3 : RETARD DE DEVELOPPEMENT AVEC DYSMORPHIE

Marc, un garçon âgé de 18 mois, se présente à votre bureau pour son « examen de routine ». D'après ses parents, Marc est en bonne santé et il a un bon tempérament (il rie beaucoup), mais a de la difficulté à se déplacer. Il ne parvient pas encore à se tenir debout et ses mouvements sont instables. Son vocabulaire se limite à quelques mots tels que « papa » et « maman ». À l'examen clinique, vous décelez une microcéphalie et un faciès légèrement différent de celui des parents. Il n'y a pas d'histoire familiale de retard de développement.

25) Prescririez-vous un test génétique à Marc ?

Oui (PASSEZ À LA QUESTION 25.1)

Non (PASSEZ À LA QUESTION 25.2)

25.1) Quel(s) test(s) prescririez-vous ?

Caryotype

Recherche de réarrangements subtélomériques

FISH pour rechercher un syndrome particulier. Pour quel syndrome ? : _____

Tests moléculaires pour un syndrome particulier. Pour quel syndrome ? : _____

Autre _____

25.2) Si vous décidiez de ne pas prescrire de test génétique à Marc, quel (s) élément (s) influenceraient votre décision ? (SÉLECTIONNEZ TOUS LES ÉNONCÉS QUI S'APPLIQUENT)

- Son apparence physique suggère une différente étiologie
- Il n'a pas d'histoire familiale de retard de développement
- Je préfère le référer en neuropédiatrie en raison de sa microcéphalie
- Il est en bonne santé
- Autre : _____

26) Avec les informations fournies, feriez-vous d'autres examens ?

- Oui (PASSEZ À LA QUESTION 26.1)
- Non (PASSEZ À LA QUESTION 27)

26.1) Quel (s) examens complémentaires prescririez-vous ? (SÉLECTIONNEZ TOUS LES ÉNONCÉS QUI S'APPLIQUENT)

- Évaluation de l'audition et de la vision
- Électroencéphalogramme (EEG)
- Imagerie à résonance magnétique (IRM)
- Test métabolique de dépistage
- Concentration sanguine en plomb
- Autre _____

VIGNETTE 4 : RETARD DE DEVELOPPEMENT AVEC CRISE TONICO-CLONIQUE

Alice, une fillette de 18 mois, vous est amenée par ses parents, car ceux-ci s'inquiètent de sa santé. Depuis environ un mois, elle a de plus en plus de difficulté à tenir des objets dans ses mains et elle a fait 2 crises tonico-cloniques. Les parents croient que les crises auraient perturbé son développement moteur et craignent que son état se détériore. Vous notez qu'elle ne parle pas beaucoup et que son langage est limité. L'examen physique et neurologique est normal mis à part un léger mouvement répétitif des mains. Il n'y a pas d'histoire familiale de retard de développement.

27) Prescririez-vous un test génétique à Alice ?

Oui (PASSEZ À LA QUESTION 27.1)

Non (PASSEZ À LA QUESTION 27.2)

27.1) Quel(s) test(s) prescririez-vous ?

Caryotype

Recherche de réarrangements subtélomériques

FISH pour rechercher un syndrome particulier. Pour quel syndrome ? : _____

Tests moléculaires pour un syndrome particulier. Pour quel syndrome ? : _____

Autre _____

27.2) Si vous décidiez de ne pas prescrire de test génétique à Alice, quel (s) élément (s) influenceraient votre décision ? (SÉLECTIONNEZ TOUS LES ÉNONCÉS QUI S'APPLIQUENT)

Elle n'a pas d'anomalies physiques ni neurologiques

Elle n'a pas d'histoire familiale de retard de développement

L'histoire suggère plutôt une étiologie neurologique

Je préfère la référer en neuropédiatrie

Autre : _____

28) Avec les informations fournies, feriez-vous d'autres examens ?

Oui (PASSEZ À LA QUESTION 28.1)

Non (PASSEZ À LA QUESTION 29)

28.1) Quel (s) examens complémentaires prescririez-vous ? (SÉLECTIONNEZ TOUS LES ÉNONCÉS QUI S'APPLIQUENT)

- Évaluation de l'audition et de la vision
- Électroencéphalogramme (EEG)
- Imagerie à résonance magnétique (IRM)
- Test métabolique de dépistage
- Concentration sanguine en plomb
- Autre _____

VIGNETTE 5 : RETARD DE DEVELOPPEMENT AVEC TROUBLE DE COMPORTEMENT

Annick, une fille âgée de 30 mois est amenée par ses parents, car ceux-ci s'inquiètent de ses troubles de comportement. Elle est hyperactive, anxieuse, plutôt timide et fuit du regard. Son dossier antérieur fait état d'un retard de développement modéré sans autres problèmes de santé. L'examen physique et neurologique ne révèle aucune anomalie. La mère s'inquiète, car le garçon de sa sœur est atteint du X-fragile.

29) Prescrieriez-vous un test génétique à Annick ?

- Oui (PASSEZ À LA QUESTION 29.1)
- Non (PASSEZ À LA QUESTION 29.2)

29.1) Quel(s) test(s) prescririez-vous ?

- Caryotype
- Recherche de réarrangements subtélomériques
- FISH pour rechercher un syndrome particulier. Pour quel syndrome ? : _____
- Tests moléculaires pour un syndrome particulier. Pour quel syndrome ? : _____
- Autre _____

29.2) Si vous décidiez de ne pas prescrire de test génétique à Annick, quel (s) élément (s) influenceraient votre décision ? (SÉLECTIONNEZ TOUS LES ÉNONCÉS QUI S'APPLIQUENT)

- Elle n'a pas d'anomalies physiques ni neurologiques
- Ses troubles de comportements suggèrent plutôt un trouble dans le spectre de l'autisme
- Elle n'est pas à risque d'avoir le syndrome du X-fragile car ce syndrome n'est pas présent chez les filles
- Elle est en bonne santé
- Autre : _____

30) Avec les informations fournies, feriez-vous d'autres examens ?

- Oui (PASSEZ À LA QUESTION 30.1)
- Non (PASSEZ À LA QUESTION 31)

30.1) Quel (s) examens complémentaires prescririez-vous ? (SÉLECTIONNEZ TOUS LES ÉNONCÉS QUI S'APPLIQUENT)

- Évaluation de l'audition et de la vision
- Électroencéphalogramme (EEG)
- Imagerie à résonance magnétique (IRM)
- Test métabolique de dépistage
- Concentration sanguine en plomb
- Autre _____

VIGNETTE 6 : RETARD GLOBAL DE DEVELOPPEMENT

Les parents de Bernard, un garçon âgé de 18 mois, vous consultent puisqu'ils s'inquiètent de son comportement. Bernard est très différent de son frère lorsque celui-ci avait le même âge. Il peut ramper et s'asseoir sans aide, mais ne parvient pas à se tenir debout sur ses jambes. Il peut prononcer « papa », « mama » et des sons, mais il ne dit pas encore des phrases. Bernard est en santé et il ne présente aucune anomalie physique ni neurologique. La mère est inquiète puisqu'elle est enceinte de 8 mois et craint que son troisième enfant soit comme Bernard.

31) Prescririez-vous un test génétique à Bernard ?

Oui (PASSEZ À LA QUESTION 31.1)

Non (PASSEZ À LA QUESTION 31.2)

31.1) Quel(s) test(s) prescririez-vous ?

Caryotype

Recherche de réarrangements subtélomériques

FISH pour rechercher un syndrome particulier. Pour quel syndrome ? : _____

Tests moléculaires pour un syndrome particulier. Pour quel syndrome ? : _____

Autre _____

31.2) Si vous décidiez de ne pas prescrire de test génétique à Bernard, quel (s) élément (s) influenceraient votre décision ? (SÉLECTIONNEZ TOUS LES ÉNONCÉS QUI S'APPLIQUENT)

Il n'a pas d'anomalies physiques ni neurologiques

Il n'a pas d'histoire familiale de retard de développement

Il est normal que les garçons se développent plus tard

Il est en bonne santé

Autre : _____

32) Avec les informations fournies, feriez-vous d'autres examens ?

Oui (PASSEZ À LA QUESTION 32.1)

Non (PASSEZ À LA QUESTION 33)

32.1) Quel (s) examens complémentaires prescririez-vous ? (SÉLECTIONNEZ TOUS LES ÉNONCÉS QUI S'APPLIQUENT)

- Évaluation de l'audition et de la vision
- Électroencéphalogramme (EEG)
- Imagerie à résonance magnétique (IRM)
- Test métabolique de dépistage
- Concentration sanguine en plomb
- Autre _____

VIGNETTE 7 : RETARD GLOBAL DE DEVELOPPEMENT

Christine, une fillette âgée de 18 mois accompagnée de sa mère, se présente à votre bureau pour son « examen de routine ». Elle est en bonne santé et sa croissance semble normale, mais sa mère est très inquiète de son développement. Christine rampe et s'assoit, mais ne parvient pas à maintenir son équilibre debout au grand désarroi de sa mère. Elle dit « papa », « mama » et fait des sons (ex : « bye-bye »), mais ne fait pas de phrases. L'examen clinique ne révèle aucune anomalie physique ni neurologique et il n'y a pas d'histoire familiale de retard de développement. La mère a lu beaucoup sur le sujet et vous amène quelques articles qu'elle a trouvés sur le web. Elle insiste pour que sa fille puisse bénéficier des meilleurs examens diagnostiques.

33) Prescririez-vous un test génétique à Christine ?

- Oui (PASSEZ À LA QUESTION 33.1)
- Non (PASSEZ À LA QUESTION 33.2)

33.1) Quel(s) test(s) prescririez-vous ?

- Caryotype
- Recherche de réarrangements subtélomériques
- FISH pour rechercher un syndrome particulier. Pour quel syndrome ? : _____
- Tests moléculaires pour un syndrome particulier. Pour quel syndrome ? : _____
- Autre _____

33.2) Si vous décidiez de ne pas prescrire de test génétique à Christine, quel (s) élément (s) influenceraient votre décision ? (SÉLECTIONNEZ TOUS LES ÉNONCÉS QUI S'APPLIQUENT)

- Elle n'a pas d'anomalies physiques ni neurologiques
- Elle n'a pas d'histoire familiale de retard de développement
- Sa croissance est normale
- Elle est en bonne santé
- Autre : _____

34) Avec les informations fournies, feriez-vous d'autres examens ?

- Oui (PASSEZ À LA QUESTION 34.1)
- Non (PASSEZ À LA QUESTION 35)

34.1) Quel (s) examens complémentaires prescririez-vous ? (SÉLECTIONNEZ TOUS LES ÉNONCÉS QUI S'APPLIQUENT)

- Évaluation de l'audition et de la vision
- Électroencéphalogramme (EEG)
- Imagerie à résonance magnétique (IRM)
- Test métabolique de dépistage
- Concentration sanguine en plomb
- Autre _____

VIGNETTE 8 : RETARD DE DEVELOPPEMENT AVEC ANTECEDENTS D'EXPOSITION A TOXINES

Hugo, un garçon âgé de 18 mois, se présente à votre bureau pour son « examen de routine ». D'après ses parents, Hugo est en bonne santé et il a un bon tempérament, mais il se déplace avec difficulté. Il n'a pas d'équilibre à la station debout et ne marche pas encore. Son vocabulaire se limite à quelques mots tels que « papa » et « maman ». À l'examen clinique, vous décelez une microcéphalie et un faciès légèrement différent de celui des parents. Il n'y a pas d'histoire familiale de retard de développement, mais la mère rapporte avoir consommé de l'alcool alors qu'elle ne savait pas encore qu'elle était enceinte.

35) Prescrieriez-vous un test génétique à Hugo ?

Oui (PASSEZ À LA QUESTION 35.1)

Non (PASSEZ À LA QUESTION 35.2)

35.1) Quel(s) test(s) prescrieriez-vous ?

Caryotype

Recherche de réarrangements subtélomériques

FISH pour rechercher un syndrome particulier. Pour quel syndrome ? : _____

Tests moléculaires pour un syndrome particulier. Pour quel syndrome ? : _____

Autre _____

35.2) Si vous décidiez de ne pas prescrire de test génétique à Hugo, quel (s) élément (s) influenceraient votre décision ? (SÉLECTIONNEZ TOUS LES ÉNONCÉS QUI S'APPLIQUENT)

Il n'a pas d'anomalies physiques ni neurologiques

Il n'a pas d'histoire familiale de retard de développement

Je préfère le référer en neuropédiatrie en raison de sa microcéphalie

L'exposition prénatale à certaines toxines (ex. alcool) pourrait être à l'origine de son retard de développement

Autre : _____

36) Avec les informations fournies, feriez-vous d'autres examens ?

Oui (PASSEZ À LA QUESTION 36.1)

Non (PASSEZ À LA QUESTION 37)

36.1) Quel (s) examens complémentaires prescririez-vous ? (SÉLECTIONNEZ TOUS LES ÉNONCÉS QUI S'APPLIQUENT)

- Évaluation de l'audition et de la vision
- Électroencéphalogramme (EEG)
- Imagerie à résonance magnétique (IRM)
- Test métabolique de dépistage
- Concentration sanguine en plomb
- Autre _____

PARTIE 5 : IMPACT DES CARACTERISTIQUES D'UN PATIENT

37) Les informations recueillies au questionnaire et à l'examen physique aident la prise de décision quant aux soins prodigués à un patient. Voici une liste d'éléments qui pourraient être présents au questionnaire ou à l'examen physique d'un enfant âgé de 2 ans qui présente un retard de développement. Pour chacun des énoncés suivants, veuillez indiquer l'importance de cet élément sur votre décision d'entamer ou non un test génétique.

	Aucune Importance					Très important
a. Le sexe de l'enfant	0	1	2	3	4	5
b. Apparence physique différente des parents	0	1	2	3	4	5
c. Inquiétude parentale	0	1	2	3	4	5
d. Présence d'au moins 2 anomalies mineures	0	1	2	3	4	5
e. Histoire familiale de retard de développement	0	1	2	3	4	5
f. Consanguinité parentale	0	1	2	3	4	5
g. Présence de traits autistiques	0	1	2	3	4	5
h. Anomalie à l'examen neurologique	0	1	2	3	4	5
i. Convulsion	0	1	2	3	4	5
j. Microcéphalie	0	1	2	3	4	5
k. Lieu d'origine	0	1	2	3	4	5
l. Exposition à certaines toxines	0	1	2	3	4	5
m. Nouvelle grossesse chez la mère	0	1	2	3	4	5

38) Selon votre pratique clinique lors de l'évaluation d'un enfant présentant un retard de développement, indiquez si vous prescrivez les tests suivants « seulement chez les garçons », « seulement chez les filles », à la fois « chez les garçons et les filles » ou « ne s'applique pas »?

		« Seulement aux garçons »	« Seulement aux filles »	« Filles et garçons »	« Ne s'applique pas »
a.	Caryotype	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b.	FISH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c.	X-fragile	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d.	Syndrome de Rett	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

PARTIE 6 : APPRECIATION DES GUIDES DE PRATIQUE CLINIQUE

Les guides de pratiques cliniques sont des outils de référence qui aident les médecins à prendre des décisions concernant les soins de santé à prodiguer aux patients. Les recommandations émises par les guides tentent de faciliter la prise en charge en systématisant la prise de décision dans des circonstances cliniques précises. Il existe de nombreux guides de pratiques cliniques, mais nous limiterons le contenu de la question 39 aux guides portant sur l'utilisation des tests génétiques.

39) Connaissez-vous des guides de pratique clinique sur l'investigation des enfants présentant un retard de développement?

Oui (PASSEZ À LA QUESTION 39.1)

Non

39.1) Indiquez les guides de pratique clinique que vous connaissez.

American College of Medical Genetics (ACMG) - Fragile X syndrome: Diagnostic and carrier testing (2005)

American College of Medical Genetics (ACMG) on the cytogenetic evaluation of the individual with developmental delay or mental retardation (2005)

American Academy of Neurology (ANN) – Practice parameter: Evaluation of the child with global developmental delay (2009)

American Academy of Pediatrics (AAP) – Clinical Genetic Evaluation of the Child With Mental Retardation or Developmental Delay (2009)

Genetic Evaluation of Intellectual Disabilities in Pediatric Neurology (2008)

Autres _____

CONCLUSION

Nous vous remercions pour le temps que vous nous avez accordé en répondant à ce questionnaire. Votre participation à cette étude est très importante et elle permettra d'améliorer nos connaissances sur l'utilisation et les impacts des tests génétiques chez les enfants présentant des retards de développement. Nous vous invitons à nous retourner votre questionnaire complété dans l'enveloppe affranchie qui a été jointe au questionnaire. Enfin, si vous avez des questions ou commentaires, vous pouvez contacter Isabelle Tremblay au 1-514-345-4931 poste 2913 ou encore par courriel à isabelle.tremblay.hsj@ssss.gouv.qc.ca.

Merci beaucoup !

ANNEXE 4 : QUESTIONNAIRE POUR LES MÉDECINS LORS DE L'ÉTUDE 2

Étude sur les attentes concernant l'utilisation des CGH chez les enfants présentant un trouble développemental

Instructions : Pour chaque enfant âgé de 0 à 5 ans chez qui vous recommandez un CGH en raison d'un retard de développement ou d'un trouble dans le spectre de l'autisme, nous apprécierions si vous pouviez répondre aux questions suivantes. Par la suite, déposez le questionnaire dans la boîte laissée à cette fin à la réception de votre département. Merci pour votre collaboration ! Pour plus d'informations, veuillez contacter Isabelle Tremblay au poste 2913.

1. Numéro de dossier médical de l'enfant : _____
2. Avec qui est venu l'enfant au rendez-vous ?
 - a) Avec ses deux parents
 - b) Avec sa mère seulement
 - c) Avec son père seulement
 - d) Avec la famille d'accueil ou famille adoptive
 - e) Avec un intervenant de la DPJ
 - f) Autre : _____
3. L'enfant et la famille étaient-ils accompagnés d'un intervenant du CSSS, de la DPJ ou d'un organisme communautaire ?
 - a) Oui
 - b) Non
4. Qui a parlé des tests génétiques aux parents ?
 - a) Moi-même
 - b) Infirmier coordonnateur
 - c) Un résident/étudiant en médecine
 - d) Autre : _____
5. Si vous avez vous-mêmes expliqué le diagnostic et les tests génétiques aux parents :
D'après vous, quelle phrase décrit la mieux le niveau de compréhension des parents de l'enfant ?
 - a) Les parents comprennent bien le diagnostic de l'enfant et les tests médicaux qui leur ont été proposés.
 - b) Les parents comprennent bien le diagnostic de l'enfant, mais semblent avoir de la difficulté à comprendre les tests médicaux qui leur ont été proposés.
 - c) Les parents semblent avoir du mal à comprendre le diagnostic de l'enfant et les tests médicaux qui leur ont été proposés.

6. Si vous avez vous-même parlé des tests génétiques aux parents :
Sur une échelle de 0 à 5 (0= pas du tout, 5= Très bien), jusqu'à quel point croyez-vous que les parents de cet enfant comprennent l'utilité du CGH ?

0 1 2 3 4 5

7. Si vous avez vous-même parlé des tests génétiques aux parents :
Sur une échelle de 0 à 5 (0= pas du tout, 5= Inquiétudes très importantes), lorsque vous avez parlé du CGH aux parents, jusqu'à quel point ceux-ci semblaient avoir des inquiétudes à propos de ce test ?

0 1 2 3 4 5

8. Selon vous, quels sont les impacts positifs possibles du CGH pour cet enfant ?

9. Selon vous, quels sont les impacts positifs possibles du CGH pour les parents et les membres de leur famille ?

10. Pensez-vous que le CGH comporte des impacts négatifs possibles pour cet enfant ?

- a) Oui
- b) Non

11. Si vous croyez que le CGH comporte des impacts négatifs possibles pour cet enfant, quels sont-ils ?

12. Pensez-vous que le CGH comporte des impacts négatifs possibles pour les parents et les membres de leur famille ?

- a) Oui
- b) Non

13. Si vous croyez que le CGH comporte des impacts négatifs possibles pour ces parents et les membres de leur famille, quels sont-ils ?

14. Pour cet enfant, croyez-vous que le résultat du CGH sera :

- a) Normal
- b) Anomalie qui peut expliquer les difficultés de l'enfant
- c) Anomalie de signification incertaine
- d) Ne sais pas

15. D'après vous, quel résultat aiderait le plus cet enfant ?

- a) Normal
- b) Anomalie qui peut expliquer les difficultés de l'enfant
- c) Anomalie de signification incertaine
- d) Je ne sais pas.

16. Pourquoi ce résultat aiderait le plus cet enfant ?

17. D'après vous, quel résultat aiderait le plus les parents et les membres de la famille ?

- a) Normal
- b) Anomalie qui peut expliquer les difficultés de l'enfant
- c) Anomalie de signification incertaine
- d) Je ne sais pas.

18. Pourquoi ce résultat aiderait le plus les parents et les membres de la famille ?

19. D'après vous, quel résultat aiderait le moins cet enfant ?

- a) Normal
- b) Anomalie qui peut expliquer les difficultés de l'enfant
- c) Anomalie de signification incertaine
- d) Je ne sais pas.

20. Pourquoi ce résultat serait le moins aidant pour cet enfant ?

21. D'après vous, quel résultat aiderait le moins les parents et les membres de la famille ?

- a) Normal
- b) Anomalie qui peut expliquer les difficultés de l'enfant
- c) Anomalie de signification incertaine
- d) Je ne sais pas.

22. Pourquoi ce résultat serait le moins aidant pour ces parents et les membres de la famille ?

Nous vous remercions pour votre collaboration !

ANNEXE 5 : LETTRE D'INTRODUCTION POUR LES PARENTS POUR L'ÉTUDE 3



CHU Sainte-Justine
*Le centre hospitalier
universitaire mère-enfant*
Pour l'amour des enfants



Chers parents,

Au cours des derniers jours, votre enfant a été vu au CHU Sainte-Justine pour un problème de développement. Lors de cette rencontre, des tests médicaux ont été recommandés pour votre enfant. Dans ce contexte, je vous contacte afin de vous présenter une étude que nous menons. Dans ce projet de recherche, nous nous intéressons à ce que vivent les parents des enfants qui ont des problèmes de développement et à ce que pensent les parents des tests médicaux qui sont faits pour essayer de trouver la cause des difficultés de ces enfants. Si vous décidez de participer à cette recherche, vous serez invités à une entrevue téléphonique qui pourra être effectuée au moment qui vous conviendra.

Pour que vous puissiez avoir plus d'informations sur ce projet de recherche, j'ai joint à cette lettre un dépliant vous expliquant brièvement la recherche ainsi que trois copies du formulaire de consentement. J'ai mis trois copies pour que votre conjoint ou votre conjointe puisse aussi en avoir une copie. Je vous appellerai au cours des prochains jours pour discuter de cette recherche avec vous et répondre à vos questions. Par la suite, si vous désirez participer à cette recherche, vous pourrez signer les formulaires de consentement et me les retourner par la poste. Vous pourrez conserver la troisième copie pour vos dossiers. Pour ceux qui le désirent, il sera aussi possible de donner un consentement verbal. Dans ce cas, l'obtention du consentement sera enregistrée. D'ici là, vous pouvez me contacter au (514) 345-4931 poste 2913 si vous avez des questions ou commentaires.

Au plaisir,

Isabelle Tremblay, Ph.D. en psychologie
CHU Ste-Justine

ANNEXE 6 : DÉPLIANT ENVOYÉ AUX PARENTS POUR L'ÉTUDE 3



Étude sur les perceptions des parents concernant les impacts des tests médicaux utilisés chez les enfants présentant un retard de développement

Dernièrement, votre enfant a été vu à l'hôpital Sainte-Justine pour un problème de développement. Chez plusieurs enfants, des tests médicaux sont effectués afin de chercher la cause des difficultés de l'enfant.

Nous menons présentement une étude visant à mieux comprendre ce que vivent les parents. Nous voulons notamment comprendre ce que pensent les parents de ces tests et quels impacts ils ont pour les enfants et leur famille. Si vous décidez de participer, vous serez invité à une entrevue téléphonique d'environ 20 minutes. Pour qu'on puisse se rappeler de vos réponses, cette entrevue sera enregistrée. Enfin, l'entrevue pourra être faite au moment qui vous conviendra.

Si vous avez des questions ou commentaires, vous pouvez contacter Madame Isabelle Tremblay au 514-345-4931, poste 2913.

**ANNEXE 7 : DOCUMENT EXPLICATIF ET FORMULAIRE DE CONSENTEMENT
POUR L'ÉTUDE 3**



CHU Sainte-Justine
Le centre hospitalier
universitaire mère-enfant

Pour l'amour des enfants



Université
de Montréal

FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT CONCERNANT L'ÉTUDE INTITULÉE

«Le rôle des tests médicaux dans l'évaluation des enfants présentant un retard de développement et leurs impacts sur les soins offerts à l'enfant et à sa famille»

Étude réalisée par :

- Isabelle Tremblay (Ph.D., Psychologue, Candidate au doctorat en sciences biomédicales, CHU Ste-Justine)
- Dre Annie Janvier (Département de néonatalogie, Unité d'éthique clinique du CHU Ste-Justine)
- Dre Anne-Marie Laberge (Département de génétique, CHU Ste-Justine)
- Dre Dominique Cousineau (Centre de développement, CHU Ste-Justine)
- Dr Lionel Carmant (Département de neurologie, CHU Ste-Justine)
- Madame Anita Rowan (Parent-Partenaire)

Financement

Cette étude est financée par les «Fonds de Recherche du Québec-Santé».

Introduction

Dernièrement, votre enfant a été vu au CHU Sainte-Justine pour un problème de développement. Une prise de sang a été faite suite à cette visite. Nous faisons une recherche pour comprendre ce que les parents pensent de ces tests et quels impacts ils ont pour les enfants et leur famille. Nous vous invitons à participer à cette recherche qui pourrait nous aider à mieux comprendre ce que vivent les parents.

Déroulement de l'étude

Si vous acceptez de participer à la recherche, nous vous demanderons de signer le formulaire disponible à la dernière page de ce document et de nous le renvoyer par la poste à l'aide de l'enveloppe affranchie que nous avons jointe à ce document. Il sera aussi possible de donner un consentement verbal avant le début de l'entrevue téléphonique. Si vous choisissez de donner un consentement verbal, celui-ci sera enregistré. Après avoir obtenu votre consentement, nous effectuerons une entrevue téléphonique avec vous. Les questions porteront sur les difficultés de votre enfant et sur les tests médicaux qui ont été faits. Nous vous poserons aussi des questions portant sur vos attentes et espoirs concernant les résultats de ces tests. Cette entrevue téléphonique devrait prendre environ 20 minutes. Cette entrevue pourra avoir lieu au moment qui vous conviendra et elle pourra être faite en deux fois si cela est trop long pour vous ou si

votre enfant a besoin de vous. Pour qu'on puisse bien se souvenir de vos réponses, la conversation sera enregistrée. Finalement, nous vérifierons certaines informations dans le dossier médical de votre enfant.

Risques potentiels

Il n'y a pas de risque important à participer à cette recherche. Par contre, si vous vous sentiez mal à l'aise à cause de certaines questions qu'on pourrait vous poser, vous pourriez décider soit de sauter cette question et de ne pas y répondre, d'arrêter la conversation ou de ne plus participer à cette recherche. Si vous prenez l'une de ces décisions, cela n'aura pas de conséquence négative pour vous ou votre enfant. Finalement, vous pourrez aussi appeler Isabelle Tremblay au 514-345-4931 poste 2913 pour lui parler de ce que vous vivez. Si nécessaire, elle pourra vous aider à trouver de l'aide pour vous.

Bénéfices potentiels

Si vous participez à cette recherche, vous n'obtiendrez aucun bénéfice direct. Par contre, en participant à la recherche, vous pourriez nous aider à mieux comprendre ce que vivent les parents et cela pourrait nous aider à améliorer les services offerts aux parents et aux enfants qui vivent la même situation.

Liberté de participation

La participation à cette recherche est volontaire. Si vous décidez de ne pas participer, cela n'aurait pas de conséquence négative pour vous, votre enfant ou votre famille. Les médecins qui s'occupent de votre enfant ne sauront pas si vous avez accepté ou refusé de participer à cette étude.

Confidentialité

Pour que vos réponses soient confidentielles, votre nom sera écrit seulement sur le formulaire de consentement. Si vous choisissez de donner un consentement verbal, il vous sera demandé de dire votre nom uniquement lors de l'obtention du consentement. L'obtention de votre consentement verbal sera conservée dans un fichier séparé de vos réponses à nos questions. Pour toutes les réponses que vous nous donnerez, nous allons remplacer votre nom par un code. Pendant notre conversation, nous utiliserons seulement le prénom de votre enfant.

Pour qu'on puisse se souvenir de vos réponses, notre conversation sera enregistrée. Tous les enregistrements seront gardés dans un local barré pendant 5 ans sous la responsabilité de Madame Isabelle Tremblay. Après 5 ans, ils seront détruits. Les enregistrements et les données pourront être consultés seulement par les personnes impliquées dans la recherche, par un responsable du comité d'éthique ou par un représentant de l'organisme qui finance ce projet.

Finalement, pour qu'on puisse analyser les réponses des participants, toutes les réponses seront

transcrites. Si vous êtes d'accord, nous pourrions utiliser des extraits des réponses dans des présentations. Si c'était le cas, nous ne donnerions aucune information qui pourrait permettre aux gens de vous reconnaître.

Responsabilité des chercheurs

Même si vous acceptez de participer à cette recherche, cela ne changera rien à vos droits. Les chercheurs doivent aussi respecter les mêmes lois et les mêmes règles professionnelles.

Autres renseignements

Si vous avez des questions ou des commentaires sur cette recherche, vous pouvez appeler Isabelle Tremblay au (514) 345-4931 poste 2913. Si vous avez des questions sur vos droits, vous pouvez aussi appeler le commissaire local aux plaintes et à la qualité des services du CHU Sainte-Justine au (514) 345-4931, poste 4749.

Consentement des participants pour l'étude intitulée

«Le rôle des tests médicaux dans l'évaluation des enfants présentant un retard de développement et leurs impacts sur les soins offerts à l'enfant et à sa famille» (Volet 2)

En signant ce formulaire, je confirme qu'on m'a expliqué les objectifs de la recherche, les activités qu'on me demandera de faire si j'accepte de participer, les risques et bénéfices ainsi que mes droits.

Je sais que la participation à cette recherche est volontaire et que je suis libre de participer ou non à cette recherche. Je sais aussi que je peux décider de ne pas répondre à toutes les questions et que je peux, à n'importe quel moment, décider de ne plus participer à cette recherche. Cela n'aurait pas de conséquence négative pour moi, mon enfant et les membres de ma famille. Finalement, je sais que je peux contacter Madame Isabelle Tremblay si j'ai des questions ou commentaires.

De plus, en mettant mes initiales dans l'une des parenthèses,

() je désire participer à cette recherche et je suis d'accord pour que l'entrevue soit enregistrée. Je suis aussi d'accord pour que les chercheurs utilisent des exemples de mes réponses dans le cadre de présentations.

() je désire participer à cette recherche et je suis d'accord pour que l'entrevue soit enregistrée. Par contre, je ne suis pas d'accord pour que les chercheurs utilisent des exemples de mes réponses dans le cadre de présentations.

Nom du participant : _____

Signature du participant : _____

Date : _____

J'ai expliqué au parent tous les aspects pertinents de la recherche et j'ai répondu aux questions qu'il m'a posées. Je lui ai indiqué que la participation au projet de recherche est libre et volontaire et que la participation peut être cessée en tout temps.

Nom de la personne qui a obtenu
le consentement (Lettres moulées)

Signature

**ANNEXE 8 : PROCÉDURE D'OBTENTION DU CONSENTEMENT VERBAL POUR
LES ÉTUDES 3 ET 4**

ENTRETIEN TÉLÉPHONIQUE ET VALIDATION DU CONSENTEMENT

Bonjour, je m'appelle _____. Je travaille à l'Hôpital Sainte-Justine. Il y a quelques jours, je vous ai fait parvenir des informations concernant un projet de recherche. Nous faisons une recherche pour essayer de comprendre ce que vivent les parents et ce qu'ils pensent des tests médicaux qui sont faits chez les enfants qui ont des problèmes de développement. Comme mentionné dans les documents que vous avez reçus, je vous appelle pour vous parler de cette recherche, répondre à vos questions et vous inviter à participer.

Si vous acceptez de participer à cette recherche, je vais vous inviter à participer à une entrevue téléphonique qui devrait prendre environ 20 minutes. L'entrevue pourra être effectuée au moment qui vous convient et, si nécessaire, elle pourra être séparée en deux parties. Durant l'entrevue, je vais vous poser des questions sur les difficultés de votre enfant et sur les tests médicaux qui ont été faits. Puisque je vais vous poser toutes ces questions par téléphone, vous n'aurez pas à venir à l'hôpital pour participer à la recherche ni à lire des questionnaires. Pour qu'on puisse se souvenir de vos réponses, l'entrevue sera enregistrée. Si vous êtes d'accord, nous pourrions utiliser des extraits de l'entrevue dans le cadre de présentations ou d'articles scientifiques. Évidemment, si nous utilisons des extraits de l'entrevue, nous ne mettrons aucune information qui pourrait permettre de vous identifier.

Si vous le désirez, les deux parents peuvent participer à cette recherche. Si vous participez tous les deux, nous vous poserons les questions séparément. Si vous préférez, un seul des deux parents peut aussi choisir de participer à la recherche.

Nous ne pensons pas que la participation à cette recherche comporte des risques majeurs. Par contre, si vous sentiez mal en répondant aux questions, vous pourriez décider de ne pas répondre à ces questions ou décider de mettre fin à votre participation. De plus, si vous vous sentiez mal après l'entrevue, vous pourriez contacter Isabelle Tremblay pour en discuter avec elle. Au besoin, elle pourra vous référer aux services appropriés. Vous pouvez trouver ses coordonnées dans les documents reçus à la maison et je pourrai aussi vous donner ses coordonnées si vous le désirez.

La participation à la recherche n'est pas obligatoire. La participation est libre et volontaire. Cela veut dire que, si vous décidez de ne pas participer ou de ne pas terminer l'étude, ça n'aurait pas d'impact sur les soins qui sont offerts à (nom de l'enfant) ou à votre famille. D'ailleurs, le médecin qui a vu (nom de l'enfant) ne saura pas si vous avez participé à cette étude ou non.

Si vous êtes d'accord pour participer à la recherche, il y a deux manières de consentir. Premièrement, vous pourriez signer le formulaire de consentement qui était dans l'enveloppe que vous avez reçue et nous le retourner par la poste. Dès qu'on l'aura reçu, nous vous rappellerons pour faire l'entrevue téléphonique. Si vous préférez, il est aussi possible de donner un consentement verbal qui sera enregistré. Si vous préférez donner un consentement verbal, je vous lirai de courtes questions auxquelles vous devrez répondre par «oui» ou «non». Ceci nous permettra de nous assurer que vous donnez un consentement libre et éclairé. Pour qu'on puisse se souvenir que vous avez consenti à cette recherche, nous allons enregistrer votre consentement

verbal. Après avoir obtenu votre consentement, nous mettrons fin à l'enregistrement avant de débiter l'entrevue téléphonique. Donc, pour assurer votre anonymat, l'entrevue sera enregistrée dans un fichier séparé du consentement et les deux fichiers seront conservés séparément.

Avez-vous des questions concernant le projet de recherche ? Êtes-vous intéressé à participer ? SI OUI : Désirez-vous compléter le formulaire de consentement écrit et nous le retourner par la poste ou encore donner un consentement verbal ?

OBTENTION DU CONSENTEMENT VERBAL

Avant le début de l'enregistrement : Tel que nous avons discuté, pour qu'on puisse consigner votre consentement, les questions et réponses seront enregistrées. Avez-vous des questions avant qu'on commence ?

Après le début de l'enregistrement :

Je vais vous lire de courtes phrases pour vérifier si vous avez obtenu toutes les informations nécessaires et si vous comprenez bien ce qu'implique votre participation à cette recherche. Pour chaque phrase, je vous demanderais de répondre par «oui» ou «non».

Question 1 : Avant de commencer l'étude, est-ce qu'on vous a expliqué les objectifs de la recherche, les activités qu'on vous demandera de faire, les risques et bénéfices ainsi que vos droits ?

Question 2 : Avez-vous été informé que votre participation à cette recherche est volontaire et que vous êtes libre de participer ou non à cette recherche ?

Question 3 : Avez-vous été informé que vous pourriez décider de ne pas répondre à toutes les questions et que vous pouvez, à n'importe quel moment, décider de ne plus participer à cette recherche sans que cela n'ait de conséquence négative pour vous, votre enfant et les membres de votre famille?

Question 4 : Avez-vous été informé que vous pourriez contacter Madame Isabelle Tremblay si vous aviez des questions ou commentaires ?

Question 5 : Désirez-vous participer à cette recherche ?

Question 6 : Êtes-vous d'accord pour que l'entrevue soit enregistrée ?

Question 7 : Êtes-vous d'accord pour qu'on utilise des exemples de vos réponses dans le cadre de présentations ou dans des articles scientifiques ?

Question 8 : Afin de confirmer votre consentement, nous aurions simplement besoin que vous disiez votre nom et la date d'aujourd'hui. Je vous rappelle que, de manière à respecter votre anonymat, l'enregistrement de l'entrevue serait fait séparément.

Informations à donner suite à l'obtention du consentement :

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à notre recherche. Avant de commencer l'entrevue en tant que telle, je vais arrêter cet enregistrement et débiter un nouvel enregistrement. Ainsi, cela me permettra de conserver le fichier contenant votre consentement dans un document séparé de vos réponses à l'entrevue. Cela nous permettra d'assurer la confidentialité et votre anonymat.

APRÈS L'OBTENTION DU CONSENTEMENT, METTRE FIN À CET ENREGISTREMENT ET DÉBUTER UN AUTRE ENREGISTREMENT POUR L'ENTREVUE TÉLÉPHONIQUE.

ANNEXE 9 : GUIDE D'ENTREVUE POUR L'ÉTUDE 3

ÉTUDE SUR L'UTILISATION DES TESTS GÉNÉTIQUES CHEZ LES ENFANTS
PRÉSENTANT UN TROUBLE DÉVELOPPEMENTAL
(GUIDE D'ENTREVUE TÉLÉPHONIQUE)

SECTION A : DONNÉES SOCIODÉMOGRAPHIQUES

1. Quel âge avez-vous ? _____
2. Dans quel pays êtes-vous né (e) ? _____
3. Si vous n'êtes pas né (e) au Québec, depuis quand habitez-vous au Québec ? _____
4. Quelle(s) langues parlez-vous à la maison ? _____
5. Quel est le niveau d'éducation le plus élevé que vous ayez complété ? _____
6. Quel âge a (nom de l'enfant)? _____
7. Avec qui vit votre enfant ? : _____
8. Avez-vous d'autres enfants ? Si oui, combien d'enfants avez-vous ? _____
9. Si pertinent : Ces enfants ont-ils ou ont-ils eu :
 - a) Des retards de développement
 - b) De l'autisme
 - c) Des problèmes de comportement
 - d) Des problèmes à l'école
 - e) Autre : _____
10. Quel est le diagnostic de votre enfant ?
 - a) Retard global de développement
 - b) Retard de langage
 - c) Retard moteur
 - d) Suspicion de trouble dans le spectre de l'autisme
 - e) Diagnostic confirmé de trouble dans le spectre de l'autisme
 - f) Autres : _____
11. Parmi les phrases suivantes, laquelle décrit le mieux ce que vous comprenez du diagnostic ou du problème de santé de votre enfant ?
 - a) Le médecin ne m'a pas donné d'informations sur le diagnostic de mon enfant.
 - b) Je ne comprends absolument pas le diagnostic de mon enfant.
 - c) J'ai de la difficulté à comprendre le diagnostic de mon enfant.
 - d) Je comprends bien le diagnostic de mon enfant.

12. Quand un enfant a un problème de développement, les médecins font souvent des tests pour essayer de trouver la cause. D'après vous, des tests médicaux ont-ils été faits chez (nom de l'enfant) ?

- a) oui
- b) non

13. Si oui, quels tests ont été faits ?

- a) Prise de sang pour savoir si votre enfant fait de l'anémie/FSC
- b) Caryotype
- c) Recherche d'un X-fragile
- d) CGH
- e) EEG
- f) Radiographie
- g) IRM
- h) Ferritine
- i) Créatine kinase
- j) Autres : _____
- k) Ne sait pas

14. Quand un enfant a un problème de développement, les médecins font souvent des tests génétiques pour essayer d'en trouver la cause. D'après vous, des tests génétiques ont-ils été faits chez votre enfant ?

- a) Oui
- b) Non
- c) Ne sait pas

SI LE PARENT A RÉPONDU «OUI» À LA QUESTION 14, CONTINUER À LA SECTION B. SI LE PARENT A RÉPONDU «NON» OU «NE SAIT PAS», PASSER À LA SECTION C.

SECTION B : QUESTIONS POUR CEUX AYANT RÉPONDU «OUI» À LA QUESTION 14

15. Pendant le rendez-vous, le médecin vous a peut-être donné des informations sur les tests génétiques qu'il veut faire pour trouver pourquoi (nom de l'enfant) a des problèmes de développement. Parmi les phrases suivantes, laquelle décrit le mieux ce que vous avez compris de ce qu'il vous a dit ?

- a) Le médecin ne m'a pas donné d'informations sur les tests génétiques qu'il veut faire chez mon enfant.
- b) Je ne comprends absolument pas les tests génétiques qu'il veut faire.
- c) J'ai de la difficulté à comprendre les tests génétiques qu'il veut faire.
- d) Je comprends bien les tests génétiques qu'il veut faire.

16. Sur une échelle de 0 à 5 (0= pas du tout, 5= Très bien), jusqu'à quel point comprenez-vous pourquoi le médecin a prescrit des tests génétiques à votre enfant ?

1 1 2 3 4 5

17. Que pensez-vous que les tests génétiques peuvent apporter à (nom de l'enfant)? _____

18. Que pensez-vous que les tests génétiques peuvent apporter à vous et à votre famille ?

19. Sur une échelle de 0 à 5 (0= pas du tout, 5= Inquiétudes très importantes), quand le médecin vous a parlé des tests génétiques, jusqu'à quel point étiez-vous inquiets par rapport à ces tests ?

0 1 2 3 4 5

20. Si la personne a donné réponse entre 1-5 : Qu'est-ce qui vous inquiétait en lien avec les tests génétiques ?

21. Quand on fait des tests génétiques, on peut trouver différents résultats. On peut soit avoir a) un résultat normal, b) un résultat anormal qui pourrait expliquer les difficultés de (nom de l'enfant) ou c) un résultat anormal dont on ne sait pas la signification. D'après vous, quel sera le résultat des tests génétiques qui ont été faits chez (nom de l'enfant)?

- a) Normal
- b) Anomalie qui explique les difficultés de l'enfant
- c) Anomalie de signification incertaine
- d) Ne sait pas

22. D'après vous, quel résultat aiderait le plus (Nom de l'enfant)?

- a) Normal
- b) Anomalie qui explique les difficultés de l'enfant
- c) Anomalie de signification incertaine
- d) Ne sait pas

23. Comment les résultats des tests génétiques pourraient aider (nom de l'enfant)?

24. D'après vous, quel résultat serait le plus aidant pour vous et les membres de votre famille ?

- a) Normal
- b) Anomalie qui explique les difficultés de l'enfant
- c) Anomalie de signification incertaine
- d) Ne sait pas

25. Comment les résultats des tests génétiques pourraient vous aider et aider les membres de votre famille ?

26. D'après vous, quel résultat aiderait le moins (Nom de l'enfant) ?

- a) Normal
- b) Anomalie qui explique les difficultés de l'enfant
- c) Anomalie de signification incertaine
- d) Ne sait pas

27. Pourquoi ce résultat serait le moins aidant pour (nom de l'enfant) ?

28. D'après vous, quel résultat serait le moins aidant pour vous et les membres de votre enfant ?

- a) Normal
- b) Anomalie qui explique les difficultés de l'enfant
- c) Anomalie de signification incertaine
- d) Ne sait pas

29. Pourquoi ce résultat serait le moins aidant pour vous et les membres de votre famille ?

30. Parfois, les médecins utilisent un test génétique qu'ils appellent le «CGH». C'est un test qui permet de voir s'il y a des petits bouts de trop ou qui ne sont pas là dans les chromosomes des personnes. Vous souvenez-vous si ce test a été fait chez (nom de l'enfant) ?

- a) Oui
- b) Non

31. Si oui : Pourriez-vous me dire dans vos mots ce que vous avez compris de ce test ?

J'ai terminé de vous poser les questions sur les tests qui ont été faits chez (Nom de l'enfant).
(PASSER À LA SECTION D)

SECTION C : QUESTIONS POUR CEUX AYANT RÉPONDU «NON» OU «NE SAIT PAS» À LA QUESTION 14

32. Parfois, des tests génétiques sont faits aux enfants qui ont un retard de développement comme celui de (nom de l'enfant). Que pensez-vous de ce genre de test ?

33. Parfois, les médecins utilisent un test génétique qu'ils appellent le «CGH». C'est un test qui permet de voir s'il y a des petits bouts de trop ou qui manquent dans les chromosomes des personnes. Vous souvenez-vous si ce test a été fait chez (nom de l'enfant) ?

- a) Oui (CONTINUER À LA QUESTION 34)
- b) Non (PASSER DIRECTEMENT À LA SECTION D)

34. (Si a répondu «oui» à la question 33). Pourriez-vous me dire dans vos mots ce que vous avez compris de ce test ?

35. Sur une échelle de 0 à 5 (0= pas du tout, 5= Inquiétudes très importantes), jusqu'à quel point étiez-vous inquiets par rapport au CGH ?

0 1 2 3 4 5

36. Si la personne a donné réponse entre 1-5 : Qu'est-ce qui vous inquiétait en lien avec ce test ?

37. Quand on fait des tests génétiques, on peut trouver différents résultats. On peut soit avoir a) un résultat normal, b) un résultat anormal qui pourrait expliquer les difficultés (nom de l'enfant) ou c) un résultat anormal dont on ne sait pas la signification. D'après vous, quel sera le résultat du CGH fait chez (nom de l'enfant) ?

- a) Normal
- b) Anomalie qui explique les difficultés de l'enfant
- c) Anomalie de signification incertaine
- d) Ne sait pas

38. D'après vous, quel résultat aiderait le plus (Nom de l'enfant) ?

- a) Normal
- b) Anomalie qui explique les difficultés de l'enfant
- c) Anomalie de signification incertaine
- d) Ne sait pas

39. Comment les résultats du CGH pourraient aider votre enfant ?

40. D'après vous, quel résultat serait le plus aidant pour vous et les membres de votre famille ?

- a) Normal
- b) Anomalie qui explique les difficultés de l'enfant
- c) Anomalie de signification incertaine
- d) Ne sait pas

41. Comment les résultats du CGH pourraient vous aider et aider les membres de votre famille ?

42. D'après vous, quel résultat aiderait le moins (Nom de l'enfant) ?

- a) Normal
- b) Anomalie qui explique les difficultés de l'enfant
- c) Anomalie de signification incertaine
- d) Ne sait pas

43. D'après vous, pourquoi ce résultat aiderait le moins (Nom de l'enfant ?)

44. D'après vous, quel résultat serait le moins aidant pour vous et les membres de votre famille ?

- a) Normal
- b) Anomalie qui explique les difficultés de l'enfant
- c) Anomalie de signification incertaine
- d) Ne sait pas

45. D'après vous, pourquoi ce résultat serait le moins aidant pour vous et les membres de votre famille ?

J'ai terminé de vous poser les questions sur les tests ont été faits chez les enfants ayant des difficultés semblables à celles de (Nom de l'enfant). (PASSER À LA SECTION D)

SECTION D : CONCLUSION

Je vous remercie pour le temps que vous avez pris pour répondre à mes questions. J'espère que les réponses données par les parents nous aideront à mieux comprendre les attentes des parents sur les tests médicaux et génétiques qui sont faits chez les enfants qui ont problème de développement.

Avant de terminer, je voudrais vous dire que, si vous êtes d'accord, je vous rappellerais dans environ un an pour vous parler de la dernière partie de la recherche. La dernière partie de la recherche sera semblable à ce que vous avez fait avec moi aujourd'hui. Si vous m'autorisez à vous appeler dans un an pour vous donner plus d'informations, cela ne vous obligera pas à participer si vous ne le désirez pas. Seriez-vous d'accord pour que je vous rappelle dans un an ?

Finalement, nous allons probablement présenter les résultats de la recherche dans des congrès et écrire des articles scientifiques avec ces résultats. Aimerez-vous que je vous envoie :

- a) Un résumé des résultats
- b) Une description de toutes les présentations qui auront lieu
- c) Une copie des articles et des documents qu'on pourrait écrire à partir des résultats de la recherche
- d) Pas intéressé à avoir un suivi sur les résultats/présentations/publications

S'ils veulent les résumés, documents et/ou articles : Pour qu'on puisse garder contact plus facilement et vous envoyer ces informations, voudriez-vous nous donner votre courriel ? Ainsi, nous pourrions vous envoyer les informations qui vous intéressent par Internet.

Oui : _____

Non

Pas adresse courriel

**ANNEXE 10 : LETTRE D'INTRODUCTION ENVOYÉE AUX PARENTS POUR
L'ÉTUDE 4**



CHU Sainte-Justine
*Le centre hospitalier
universitaire mère-enfant*

Pour l'amour des enfants



Chers parents,

Au cours de la dernière année, votre enfant a été vu au CHU Sainte-Justine pour un problème de développement. Lors de cette consultation, des tests médicaux ont été recommandés pour votre enfant. Dans ce contexte, je vous contacte afin de vous présenter une étude que nous menons présentement. Dans ce projet de recherche, nous nous intéressons à ce que vivent les parents des enfants qui ont des problèmes de développement et à ce que pensent les parents des tests médicaux qui sont faits pour essayer de trouver la cause des difficultés de ces enfants. Si vous décidez de participer à cette recherche, vous serez invités à une entrevue téléphonique qui pourra être effectuée au moment qui vous conviendra.

Pour que vous puissiez avoir plus d'informations sur ce projet de recherche, j'ai joint à cette lettre un dépliant vous expliquant brièvement la recherche ainsi que trois copies du formulaire de consentement. J'ai mis trois copies pour que votre conjoint ou votre conjointe puisse aussi en avoir une copie. Je vous appellerai au cours des prochains jours pour discuter de cette recherche avec vous et répondre à vos questions. Par la suite, si vous désirez participer à cette recherche, vous pourrez signer les formulaires de consentement et me les retourner par la poste. Vous pourrez conserver la troisième copie pour vos dossiers. Pour ceux qui le désirent, il sera aussi possible de donner un consentement verbal. Dans ce cas, l'obtention du consentement sera enregistrée. D'ici là, vous pouvez me contacter au (514) 345-4931 poste 2913 si vous avez des questions ou commentaires.

Au plaisir,

Isabelle Tremblay, Ph.D. en psychologie
CHU Sainte-Justine
514-345-4931 poste 2913

ANNEXE 11 : DOCUMENT EXPLICATIF ET FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

POUR L'ÉTUDE 4

FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT
CONCERNANT L'ÉTUDE INTITULÉE
«Le rôle des tests médicaux dans l'évaluation des enfants présentant un retard de
développement et leurs impacts sur les soins offerts à l'enfant et à sa famille»

Étude réalisée par :

- Isabelle Tremblay (Ph.D., Psychologue, Candidate au doctorat en sciences biomédicales, CHU Ste-Justine)
- Dre Annie Janvier (Département de néonatalogie, Unité d'éthique clinique du CHU Ste-Justine)
- Dre Anne-Marie Laberge (Département de génétique, CHU Ste-Justine)
- Dre Dominique Cousineau (Centre de développement, CHU Ste-Justine)
- Dr Lionel Carmant (Département de neurologie, CHU Ste-Justine)
- Madame Anita Rowan (Parent-Partenaire)

Financement

Cette étude est financée par les «Instituts de Recherche en Santé du Canada».

Introduction

Au cours de la dernière année, votre enfant a été vu au CHU Sainte-Justine pour un problème de développement. Lors de cette consultation, des tests médicaux ont été faits pour essayer de trouver la cause des difficultés de votre enfant. Nous faisons présentement une recherche pour comprendre ce que les parents pensent de ces tests et quels impacts les résultats de ces tests ont eus pour leur enfant et leur famille.

Déroulement de l'étude

Si vous acceptez de participer à la recherche, nous vous demanderons de signer le formulaire disponible à la dernière page de ce document et de nous le renvoyer par la poste à l'aide de l'enveloppe affranchie que nous avons jointe à ce document. Il sera aussi possible de donner un consentement verbal avant le début de l'entrevue téléphonique. Si vous choisissez de donner un consentement verbal, celui-ci sera enregistré. Après avoir obtenu votre consentement, nous effectuerons une entrevue téléphonique avec vous. Les questions porteront sur les tests médicaux qui ont été faits. Nous vous poserons aussi des questions sur les impacts que les résultats des tests ont eus pour votre enfant et pour vous. Cette entrevue téléphonique devrait prendre environ 20 minutes. Cette entrevue pourra avoir lieu au moment qui vous conviendra et elle pourra être faite en deux fois si cela est trop long pour vous ou si votre enfant a besoin de vous. Pour qu'on puisse bien se souvenir de vos réponses, la conversation sera enregistrée. Finalement, nous vérifierons certaines informations dans le dossier médical de votre enfant.

Risques potentiels

Il n'y a pas de risque important à participer à cette recherche. Par contre, si vous vous sentiez mal à l'aise à cause de certaines questions qu'on pourrait vous poser, vous pourriez décider soit de sauter ces questions et de ne pas y répondre, d'arrêter la conversation ou de ne plus participer à cette recherche. Si vous prenez l'une de ces décisions, cela n'aura pas de conséquence négative pour vous ou votre enfant. Finalement, vous pourrez aussi appeler Isabelle Tremblay au 514-345-4931 poste 2913 pour lui parler de ce que vous vivez. Si nécessaire, elle pourra vous aider à trouver de l'aide pour vous.

Bénéfices potentiels

Si vous participez à cette recherche, vous n'obtiendrez aucun bénéfice direct. Par contre, en participant à la recherche, vous pourriez nous aider à mieux comprendre ce que vivent les parents et cela pourrait nous aider à améliorer les services offerts aux parents et aux enfants qui vivent la même situation.

Liberté de participation

La participation à cette recherche est volontaire. Si vous décidez de ne pas participer, cela n'aurait pas de conséquence négative pour vous, votre enfant ou votre famille. Les médecins qui s'occupent de votre enfant ne sauront pas si vous avez accepté ou refusé de participer à cette étude.

Confidentialité

Pour que vos réponses soient confidentielles, votre nom sera écrit seulement sur le formulaire de consentement. Pour toutes les réponses que vous nous donnerez, nous allons remplacer votre nom par un code. Pendant notre conversation, nous utiliserons seulement le prénom de votre enfant.

Pour qu'on puisse se souvenir de vos réponses, notre conversation sera enregistrée. Tous les enregistrements seront gardés dans un local barré pendant 5 ans sous la responsabilité de Madame Isabelle Tremblay. Après 5 ans, ils seront détruits. Les enregistrements et les données pourront être consultés seulement par les personnes impliquées dans la recherche, par un responsable du comité d'éthique ou par un représentant de l'organisme qui finance ce projet.

Finalement, pour qu'on puisse analyser les réponses des participants, toutes les réponses seront transcrites. Si vous êtes d'accord, nous pourrions utiliser des extraits des réponses dans des présentations. Si c'était le cas, nous ne donnerions aucune information qui pourrait permettre aux gens de vous reconnaître.

Responsabilité des chercheurs

Même si vous acceptez de participer à cette recherche, cela ne changera rien à vos droits. Les chercheurs doivent aussi respecter les mêmes lois et les mêmes règles professionnelles.

Autres renseignements

Si vous avez des questions ou des commentaires sur cette recherche, vous pouvez appeler Isabelle Tremblay au (514) 345-4931 poste 2913. Si vous avez des questions sur vos droits, vous pouvez aussi appeler le Commissaire local aux plaintes et à la qualité des services du CHU Sainte-Justine au (514) 345-4931, poste 4749.

Consentement des participants pour l'étude intitulée

«Le rôle des tests médicaux dans l'évaluation des enfants présentant un retard de développement et leurs impacts sur les soins offerts à l'enfant et à sa famille» (Volet 3)

En signant ce formulaire, je confirme qu'on m'a expliqué les objectifs de la recherche, les activités qu'on me demandera de faire si j'accepte de participer, les risques et bénéfices ainsi que mes droits.

Je sais que la participation à cette recherche est volontaire et que je suis libre de participer ou non à cette recherche. Je sais aussi que je peux décider de ne pas répondre à toutes les questions et que je peux, à n'importe quel moment, décider de ne plus participer à cette recherche. Cela n'aurait pas de conséquence négative pour moi, mon enfant et les membres de ma famille. Finalement, je sais que je peux contacter Madame Isabelle Tremblay si j'ai des questions ou commentaires.

De plus, en mettant mes initiales dans l'une des parenthèses,

() je désire participer à cette recherche et je suis d'accord pour que l'entrevue soit enregistrée. Je suis aussi d'accord pour que les chercheurs utilisent des exemples de mes réponses dans le cadre de présentations.

() je désire participer à cette recherche et je suis d'accord pour que l'entrevue soit enregistrée. Par contre, je ne suis pas d'accord pour que les chercheurs utilisent des exemples de mes réponses dans le cadre de présentations.

Nom du participant

Signature du participant

Date

J'ai expliqué au parent tous les aspects pertinents de la recherche et j'ai répondu aux questions qu'il m'a posées. Je lui ai indiqué que la participation au projet de recherche est libre et volontaire et que la participation peut être cessée en tout temps.

Nom de la personne qui a obtenu
le consentement (Lettres moulées)

Signature

Date

ANNEXE 12 : DÉPLIANT ENVOYÉ AUX PARENTS POUR L'ÉTUDE 4



Étude sur les perceptions des parents concernant les impacts des tests médicaux utilisés chez les enfants présentant un retard de développement (Volet 3)

Au cours de la dernière année, votre enfant a été vu à l'hôpital Sainte-Justine pour un problème de développement. Lors de cette consultation, des tests médicaux ont été effectués afin de chercher la cause des difficultés de votre enfant.

Nous menons présentement une étude visant à mieux comprendre ce que vivent les parents d'enfants ayant des problèmes de développement. Nous voulons notamment comprendre ce que pensent les parents des tests qui sont proposés et mieux comprendre quels impacts ils ont pour les enfants et leur famille. Si vous décidez de participer, vous serez invité à une entrevue téléphonique d'environ 20 minutes. Pour qu'on puisse se rappeler de vos réponses, cette entrevue sera enregistrée. Enfin,

l'entrevue pourra être faite au moment qui vous conviendra.

Si vous avez des questions ou commentaires, vous pouvez contacter Madame Isabelle Tremblay au 514-345-4931, poste 2913.

ANNEXE 13 : GUIDE D'ENTREVUE POUR L'ÉTUDE 4

ÉTUDE SUR LES IMPACTS DES TESTS GÉNÉTIQUES CHEZ LES ENFANTS PRÉSENTANT UN TROUBLE DE DÉVELOPPEMENT (VOLET 3)

Premièrement, j'aimerais vous remercier d'avoir accepté de participer à cette recherche. Votre participation est très importante, car elle nous permettra de mieux comprendre ce que pensent les parents des tests qui sont effectués chez les enfants qui ont des problèmes de développement. Pour commencer, je vais vous poser quelques questions qui me permettront de savoir ce qui s'est passé et ce qui a été offert à votre enfant au cours de la dernière année. Ensuite, je vous poserai des questions sur les tests qui ont été effectués à Sainte-Justine quand vous êtes venus consulter pour son problème de développement. Nous devrions avoir besoin d'environ 15-20 minutes pour tout terminer. Si vous ne comprenez pas la question, dites-le moi et je vous donnerai plus d'explications.

1. Quel âge avez-vous ? _____
2. Dans quel pays êtes-vous né (e) ? _____
3. Si vous n'êtes pas né (e) au Québec, depuis quand habitez-vous au Québec ? _____
4. Quelle (s) langues parlez-vous à la maison ? _____
5. Quel est le niveau d'éducation le plus élevé que vous ayez complété ? _____
6. Quel âge a maintenant votre enfant ? _____
7. Avec qui vit votre enfant ?
 - a) Avec ses deux parents
 - b) Seulement avec sa mère
 - c) Seulement avec son père
 - d) En garde partagée
 - e) Famille recomposée
 - f) Autre : _____
8. Avez-vous d'autres enfants ? Si oui, combien d'enfants avez-vous ?
 - a) Oui Combien : _____
 - b) Non
9. Ces enfants ont-ils ou ont-ils eu :

a) Des retards de développement	oui	non	nsp	n.a
b) De l'autisme	oui	non	nsp	n.a.
c) Des problèmes de comportement	oui	non	nsp	n.a
d) des problèmes à l'école	oui	non	nsp	n.a
e) Autre : _____	oui	non	nsp	n.a

10. Votre enfant fréquente-t-il une garderie ?

- a) Oui
- b) Non (continuer à la question 13)

11. Quel type de garderie fréquente votre enfant ?

- a) Halte-garderie
- b) Garderie familiale
- c) Garderie privée (CPE privé)
- d) CPE subventionné
- e) Autre : _____

12. Votre enfant reçoit-il des services spécialisés ou une aide particulière à la garderie (ex. accompagnement, éducatrice spécialisée) ?

- a) Oui Lesquels : _____
- b) Non

13. Votre enfant fréquente-t-il une prématernelle ou une maternelle ?

- a) Oui (continuer à la question 14)
- b) Non (continuer à la question 15)

14. Votre enfant reçoit-il des services spécialisés ou une aide particulière à la prématernelle ou à la maternelle (ex. accompagnement, éducatrice spécialisée) ?

- a) Oui Lesquels : _____
- b) Non

15. Quel est le diagnostic de (nom de l'enfant)? _____

16. Dites-moi si votre enfant a les difficultés suivantes :

- | | | |
|---|-----|-----|
| a) Problème de langage (ex. comprendre les consignes, parler) | oui | non |
| b) Retard moteur (ex. marcher, courir) | oui | non |
| c) Retard intellectuel | oui | non |
| d) Difficultés à s'intégrer auprès des autres enfants | oui | non |
| e) Manque d'autonomie (ex. manger seul, aller à la toilette) | oui | non |
| f) Problèmes de comportement (ex. opposition) | oui | non |
| g) Difficultés à gérer ses émotions (ex. crises de colère) | oui | non |
| h) Hyperactivité (ex. bouge beaucoup, grimpe partout) | oui | non |
| i) Difficultés à rester concentré sur un jeu | oui | non |
| i) Autres : _____ | | |

17. Sur une échelle allant de 0 (pas du tout) à 5 (très bien), jusqu'à quel point avez-vous l'impression de bien comprendre le diagnostic de votre enfant ?

0 1 2 3 4 5

18. Quels services reçoit (nom de l'enfant) pour son problème de développement ? _____

19. Votre enfant est-il en attente de certains services ? Si oui, lesquels ?

20. Quand un enfant a un problème de développement, les médecins font parfois des tests génétiques pour essayer d'en trouver la cause. D'après vous, des tests génétiques ont-ils été faits chez votre enfant ?

- a) Oui (continuer à la question 21)
- b) Non (passer à la question 42, car les questions suivantes portent sur les tests génétiques)
- c) Ne sait pas (passer à la question 42, car les questions suivantes portent sur les tests génétiques)

21. Dans vos mots, parlez-moi de ce que vous vous rappelez ou de ce que vous avez compris sur les tests génétiques qui ont été faits chez (nom de l'enfant).

22. Sur une échelle de 0 à 5 (0 signifiant «pas du tout», 5 signifiant «très bien»), jusqu'à quel point aviez-vous l'impression de bien comprendre en quoi consistaient les tests génétiques ?

0 1 2 3 4 5

23. Quand vous avez accepté que des tests génétiques soient faits chez (nom de l'enfant), que pensiez-vous que cela lui apporterait ?

24. Quand vous avez accepté que des tests génétiques soient faits chez (nom de l'enfant), que pensiez-vous que cela apporterait à vous et aux membres de votre famille ?

25. Avez-vous reçu les résultats de ces tests ?

- a) Oui (continuer à la question 26)
- b) Non (passer à la question 42)
- c) Ne sait pas (passer à la question 42)

26. Combien de temps avez-vous attendu avant d'avoir les résultats des tests génétiques ?

27. Qui vous a donné les résultats de ce test ?

- a) Infirmière coordonnatrice
- b) Pédiatre de l'enfant
- c) Pédiatre de Ste-Justine qui suit l'enfant pour son retard de développement
- d) Neurologue
- e) Généticien
- f) Conseillère en génétique
- g) Ne s'en souvient pas
- h) Ne sait pas
- i) Autre

28. Quand on fait des tests génétiques, on peut trouver différents résultats. On peut soit avoir a) un résultat normal, b) un résultat anormal qui pourrait expliquer les difficultés de (nom de l'enfant) ou c) un résultat anormal dont on ne sait pas la signification. Quel a été le résultat des tests génétiques qui ont été faits chez (nom de l'enfant) ?

- a) Normal (continuer à la question 31)
- b) Anomalie qui explique les difficultés de l'enfant (continuer à la question 29)
- c) Anomalie de signification incertaine (continuer à la question 29)
- d) Ne sait pas

29. Après avoir reçu les résultats du test génétique de votre enfant, avez-vous passé un test afin de savoir si vous ou votre conjoint aviez cette même particularité dans votre code génétique ?

- a) Oui (continuer à la question 30)
- b) Non (continuer à la question 31)

30. Les résultats des tests génétiques ont-ils démontré que vous ou votre conjoint aviez cette même particularité dans votre code génétique ?

- a) Aucun parent porteur de la même anomalie
- b) Mère porteuse de la même anomalie
- c) Père porteur de la même anomalie
- d) Les deux parents sont porteurs de la même anomalie
- e) Préfère ne pas répondre

31. Parlez-moi des impacts positifs les plus importants qu'ont eus les résultats du test génétique.

32. Parlez-moi des impacts négatifs les plus importants qu'ont eus les résultats du test génétique.

33. Je vais vous lire quelques phrases portant sur les impacts possibles des tests génétiques qui sont faits chez les enfants ayant des problèmes de développement. Pour chaque question, dites-moi si le fait d'avoir fait des tests génétiques chez votre enfant a eu des impacts positifs, négatifs ou aucun impact.

a) Votre compréhension des problèmes de votre enfant	+	-	Aucun
b) Votre compréhension de l'évolution possible de votre enfant	+	-	Aucun
c) L'espoir que votre enfant ait une vie normale	+	-	Aucun
d) Votre compréhension des causes de ses difficultés	+	-	Aucun
e) L'accès à des services adaptés à votre enfant	+	-	Aucun
f) La compréhension de l'entourage (famille, amis, éducatrice) des difficultés de votre enfant	+	-	Aucun
g) Votre niveau d'inquiétude	+	-	Aucun
i) Votre sentiment de culpabilité	+	-	Aucun
j) Votre niveau d'anxiété	+	-	Aucun
k) La quantité et la qualité des informations sur le diagnostic de votre enfant	+	-	Aucun
l) La décision d'avoir d'autres grossesses	+	-	Aucun
m) La qualité du suivi médical reçu par votre enfant	+	-	Aucun
p) Les craintes que vous auriez pu avoir pour l'avenir de votre enfant	+	-	Aucun
q) L'accès à des subventions et à de l'aide financière	+	-	Aucun
r) L'accès aux services des centres de réadaptation	+	-	Aucun
s) Le nombre de tests médicaux nécessaires pour comprendre les causes des difficultés de votre enfant	+	-	Aucun

34. Avez-vous parlé des résultats des tests génétiques avec les membres de votre famille ?

- a) Oui
- b) Non

35. Quelles sont les principales raisons vous ayant amené à décider de leur en parler ou de ne pas leur en parler ?

36. Les résultats des tests génétiques ont-ils changé votre manière de voir le futur de votre enfant ?

- a) Oui
- b) Non (continuer à la question 38)

37. Expliquez-moi, dans vos mots, comment les résultats des tests génétiques ont affecté comment vous percevez l'avenir de (nom de l'enfant).

38. Les résultats des tests génétiques ont-ils eu des impacts sur votre désir d'avoir d'autres enfants ?

- a) Oui (Continuer à la question 39)
- b) Non (continuer à la question 40)
- c) Nous avons décidé de ne pas avoir d'autres enfants avant de faire les tests génétiques. (Continuer à la question 40)
- d) Ne sait pas (continuer à la question 39)

39. Quel impact les résultats des tests génétiques ont eu ou pourraient avoir sur votre décision d'avoir d'autres enfants ?

40. Pensez-vous parler un jour à votre enfant des résultats des tests génétiques qui ont été faits chez lui quand il était plus jeune ?

- a) Oui
- b) Non
- c) Ne sait pas

41. Quelles sont les principales raisons qui vous amèneraient à vouloir (ou ne pas vouloir) lui parler des résultats des tests génétiques qui ont été faits chez lui quand il était plus jeune ?

42. Depuis quelques années, il est maintenant possible d'analyser le code génétique au complet. Ce test qu'on appelle le séquençage du génome est parfois utilisé chez des enfants qui ont des problèmes de développement et chez qui aucune cause n'a été déterminée même après le test que (nom de l'enfant) a passé. Ce test est très précis et permet non seulement de savoir si une cause génétique explique les problèmes de développement d'un enfant, mais aussi de savoir si ce même enfant risque de développer certaines maladies qui apparaissent à l'âge adulte. Par exemple, on pourrait savoir si votre enfant risque de développer certaines formes de cancer, l'Alzheimer ou la maladie de Parkinson. Si ce test était disponible, voudriez-vous qu'il soit fait chez (nom de l'enfant) ?

- a) Oui
- b) Non
- c) Ne sait pas

43. Quelles sont les principales raisons qui vous amèneraient à vouloir ou à ne pas vouloir que ce test soit effectué chez (nom de l'enfant) ?

Je vous remercie pour le temps que vous avez pris pour répondre à mes questions. J'espère que les réponses données par les parents nous aideront à mieux comprendre les attentes des parents sur les tests médicaux et génétiques qui sont faits chez les enfants qui ont problème de développement.

Finalement, nous allons probablement présenter les résultats de la recherche dans des congrès et écrire des articles scientifiques avec ces résultats. Aimerez-vous que je vous envoie :

- a) Un résumé des résultats
- b) Une description de toutes les présentations qui auront lieu
- c) Une copie des articles et des documents qu'on pourrait écrire à partir des résultats de la recherche
- d) Pas intéressé à avoir un suivi sur les résultats/présentations/publications

S'ils veulent les résumés, documents et/ou articles : Pour qu'on puisse garder contact plus facilement et vous envoyer ces informations, voudriez-vous nous donner votre courriel ? Ainsi, nous pourrions vous envoyer les informations qui vous intéressent par Internet.

Oui : _____

Non

Pas adresse courriel

ANNEXE 14 : NOTES D'OBSERVATIONS POUR L'ÉTUDE 3 ET 4

Observations et notes concernant les entrevues

Code d'identification du participant : _____
Dossier médical de l'enfant : _____
Date de naissance de l'enfant : _____
Parent participant à l'entrevue : _____
Date de l'entretien téléphonique : _____
Heure de début de l'entretien téléphonique : _____
Heure de fin de l'entretien téléphonique : _____

Compréhension des questions par le participant (ex. nécessité de répéter, modifications du vocabulaire ou de la formulation, compréhension et expression en français, etc.) :

Qualité du contact et capacités d'élaboration des participants :

Éléments contextuels et environnementaux (ex. bruits ambiants, interruptions ou pauses, demandes des autres membres de la famille, comportement des enfants de la famille, etc.) :

Autres informations ou observations :

ANNEXE 15 : DONNÉES RECUEILLIES AU DOSSIER MÉDICAL ÉTUDES 3 ET 4

DONNÉES RECUEILLIES AU DOSSIER MÉDICAL

INFORMATIONS GÉNÉRALES

1. Numéro de dossier de l'enfant : _____
2. Date de naissance (jour/mois/année) : _____
3. Age de l'enfant : _____
4. Nombre d'enfants vivant dans cette famille : _____
5. Enfant vit avec :
 - a) Ses deux parents
 - b) Sa mère seulement
 - c) Son père seulement
 - d) Garde partagée
 - e) Famille recomposée
 - f) Famille d'accueil ou adoptive
 - g) Autre : _____
6. L'enfant fréquente-t-il une garderie ?
 - a) Fréquente un CPE public
 - b) Fréquente un CPE privé
 - c) Fréquente une garderie familiale privée
 - d) Fréquente une garderie familiale affiliée à un CPE ou un CSSS
 - e) Fréquente une halte-garderie
 - f) Fréquente une prématernelle ou une maternelle
 - g) Autre : _____
7. Si pertinent : Combien de jours par semaine l'enfant fréquente-t-il cet endroit ?

8. Si pertinent : Depuis quand l'enfant fréquente-t-il cet endroit ? _____
9. Problèmes de santé et prise de médicaments chez la mère pendant la grossesse :
 - a) Aucun
 - b) Diabète gestationnel... Traité par modifications de la diète
 - c) Diabète gestationnel traité par hypoglycémiant/insuline
 - d) Hypertension artérielle/pré-éclampsie/éclampsie
 - e) Hypothyroïdie maternelle
 - f) Infections maternelles (ex. CMV)
 - g) Épilepsie/Convulsions

- h) Troubles anxieux/troubles de l'humeur
 - i) Autres problèmes de santé : _____
10. Prise de médicaments, drogues et alcool durant la grossesse (type, fréquence, doses, durée de l'exposition)
- a) Prise de médicaments : _____
 - b) Prise de drogues : _____
 - c) Prise d'alcool : _____
 - d) Cigarettes : _____
 - e) Autres : _____
11. Problèmes détectés lors des échographies prénatales, suivis médicaux ou autres tests
- a) Aucun
 - b) Retard de croissance intra-utérin
 - c) Malformations cardiaques
 - d) Insuffisance placentaire
 - e) Petit poids
 - f) Grossesse multiple
 - g) Autres : _____
12. Nombre de semaines de gestation : _____
13. APGAR : _____
14. Poids de naissance : _____
15. Naissance :
- a) Accouchement vaginal spontané
 - b) Césarienne
 - c) Utilisation de forceps
 - d) Utilisation de ventouses
 - e) Autres : _____
16. Problèmes de santé chez le nouveau-né :
- a) Aucun
 - b) Ictère
 - c) Détresse respiratoire transitoire
 - d) Problème cardiaque
 - e) Infections
 - f) Autre : _____

17. Problèmes de santé récurrents ou sévères vécus par l'enfant depuis la naissance :
- a) Aucun
 - b) Otites
 - c) Reflux gastro-oesophagien
 - d) IVRS particulièrement fréquentes
 - e) Problèmes respiratoires (ex. asthme, bronchites, bronchiolites, pneumonie)
 - f) Autres : _____
18. L'enfant a-t-il déjà été hospitalisé pour des problèmes de santé?
- a) Oui : Motif : _____
 - b) Non
19. L'enfant a-t-il déjà eu des chirurgies?
- a) Aucune
 - b) Correction d'un problème visuel
 - c) Pose de tubes transtympaniques
 - d) Autre : _____
20. L'enfant prend-il des médicaments de manière régulière?
- a) Oui : Lesquels et motifs : _____
 - b) Non
21. L'enfant présente-t-il des troubles du sommeil ou des problèmes alimentaires?
- a) Aucun problème
 - b) Problèmes de sommeil seulement (spécifiez) _____
 - c) Problèmes d'alimentation seulement (spécifiez) _____
 - d) Problèmes de sommeil et d'alimentation (spécifiez) _____
22. L'enfant présente-t-il des problèmes visuels?
- a) Oui (spécifiez) _____
 - b) Non
23. L'enfant présente-t-il des problèmes auditifs?
- a) Oui (spécifiez) _____
 - b) Non

24. Y avait-il des facteurs de risque connus chez cette famille les rendant susceptibles d'avoir un enfant présentant ce type de difficultés?

- | | | |
|--|-----|-----|
| a) Consanguinité | oui | non |
| b) Antécédents personnels de TSA | oui | non |
| c) Antécédents personnels de trouble développemental | oui | non |
| d) Autres personnes de la famille élargie avec difficultés | oui | non |
| e) Anomalies génétiques connues dans la famille | oui | non |
| f) Autre : _____ | oui | non |

DESCRIPTION DE LA PROBLÉMATIQUE PRÉSENTÉE PAR L'ENFANT ET SERVICES OBTENUS

25. Qui l'a référé au département de neurologie, neurodéveloppement ou génétique du CHU Ste-Justine?

- a) Pédiatre de Ste-Justine
- b) Pédiatre à l'extérieur de Ste-Justine
- c) Autre spécialiste de Ste-Justine : _____
- d) Autre spécialiste de l'extérieur de Ste-Justine : _____
- e) DPJ : _____
- f) CSSS : _____
- g) Autre : _____

26. Motif de référence initial aux départements de neurologie, neurodéveloppement ou génétique?

- a) Retard global de développement
- b) Retard de langage
- c) Retard moteur
- d) Dismorphies
- e) Anomalies neurologiques
- f) Difficultés au niveau de la communication et de la socialisation
- g) Problèmes de comportement
- h) Suspicion de trouble dans le spectre de l'autisme
- i) Particularités sensorielles
- j) Microcéphalie
- k) Macrocéphalie
- l) Antécédents familiaux de troubles développementaux
- m) Antécédents familiaux de troubles neurologiques
- n) Antécédents familiaux d'anomalies génétiques
- o) Autres : _____

27. Dans quel département l'enfant a-t-il été référé initialement?
- a) Neurodéveloppement/Centre de développement
 - b) Neurologie
 - c) Génétique
 - d) Autre : _____
28. À partir du moment où l'enfant a été référé à cette clinique, combien de temps a-t-il attendu avant d'y être évalué?
- a) Quelques semaines
 - b) De 2 à 6 mois
 - c) De 6 à 12 mois
 - d) De 12-18 mois
 - e) De 18-24 mois
 - f) 24 mois et plus
29. Quels spécialistes ou professionnels ont évalué l'enfant pour ses difficultés ?
- a) Pédiatre général
 - b) Pédiatre développementaliste
 - c) Pédopsychiatrie
 - d) Neurologue
 - e) Généticien
 - f) Physiothérapeute
 - g) Ergothérapeute
 - h) Orthophoniste
 - i) Psychologue
 - j) Psychoéducateur
 - k) Travailleur social
 - l) Éducateur spécialisé
 - m) Autres : _____
30. Suite à l'évaluation, quels services ont été recommandés pour l'enfant et sa famille ?
- a) Orthophonie
 - b) Ergothérapie
 - c) Physiothérapie
 - d) Suivi en travail social
 - e) Référence en psychologie
 - f) Psychoéducation
 - g) Éducation spécialisée
 - h) Ateliers de stimulation
 - i) Référence au CSSS
 - j) Référence dans un centre de réadaptation
 - k) Référence à un organisme communautaire

- l) Référence en neurologie
- m) Référence en génétique
- n) Référence en ophtalmologie
- o) Référence en ORL
- p) Référence en audiologie
- q) Référence au centre de développement/neurodéveloppement
- r) Évaluation pour un ADOS + ADI
- s) Autre : _____

31. À ce jour, quels services ont été reçus ?

- a) Orthophonie
- b) Ergothérapie
- c) Physiothérapie
- d) Suivi en travail social
- e) Référence en psychologie
- f) Psychoéducation
- g) Éducation spécialisée
- h) Ateliers de stimulation
- i) Référence au CSSS
- j) Référence dans un centre de réadaptation
- k) Référence à un organisme communautaire
- l) Référence en neurologie
- m) Référence en génétique
- n) Référence en ophtalmologie
- o) Référence en ORL
- p) Référence en audiologie
- q) Référence au centre de développement/neurodéveloppement
- r) Évaluation pour un ADOS + ADI
- s) Autre : _____

32. Quel est le diagnostic de l'enfant ?

- a) Retard moteur
- b) Retard de langage
- c) Retard global de développement sans retard cognitif
- d) Retard global de développement avec retard cognitif
- e) Suspicion de TSA en investigation
- f) TSA confirmé
- g) Aucun diagnostic car présentement en investigation
- h) Autres : _____

33. Quelle est la sévérité estimée du retard développement ou du TSA ?
- a) Léger
 - b) Modéré
 - c) Sévère
 - d) Très sévère ou profond
 - e) Aucune information à ce sujet

TESTS MÉDICAUX ET GÉNÉTIQUES DEMANDÉS

34. Suite à l'évaluation, quels tests médicaux ont été demandés ?
- a) Bilan sanguin (ex. FSC)
 - b) Caryotype
 - c) Réarrangement subtélomérique
 - d) Recherche d'un X-Fragile
 - e) FISH (Spécifiez) _____
 - f) Test moléculaire (spécifiez) _____
 - g) CGH
 - h) EEG
 - i) Radiographie
 - j) IRM
 - k) Ferritine
 - l) Créatine kinase
 - m) Test audio
 - n) Tests en ophtalmologie
 - o) Autres : _____
35. Quels ont été les résultats de ces tests ?
- a) En attente des résultats
 - b) Tous les résultats étaient normaux
 - c) Certains résultats étaient anormaux (spécifiez) _____
36. Qui a demandé le CGH ?
- a) Pédiatre général
 - b) Pédiatre développementaliste
 - c) Neurologue
 - d) Généticien
 - e) Autre : _____
37. Quel est le résultat du CGH?
- a) Normal
 - b) Anomalie dont on connaît la signification
 - c) Anomalie de signification incertaine

38. Si pertinent : Les parents ont-ils accepté de passer des tests génétiques pour eux-mêmes?

- a) Seulement la mère
- b) Seulement le père
- c) Les deux parents
- d) Aucun des deux parents
- e) Non applicable

39. Si pertinent : Quels sont les résultats des tests génétiques chez les parents?

- a) Résultats normaux
- b) Anomalie détectée chez la mère
- c) Anomalie détectée chez le père
- d) Anomalie détectée chez les deux parents

ANNEXE 16: ACCORDS DES COAUTEURS ET DES ÉDITEURS

PERMISSION DE L'ÉDITEUR

Identification de la revue :

Paediatrics & Child Health

100-2305 boulevard Saint-Laurent

Ottawa, Ontario

K1G 4J8

Identification de l'éditeur :

Dr Joan Robinson

Éditeur en chef

Paediatrics & Child Health

Identification de l'article :

Tremblay, I., Janvier, A., & Laberge, A.M.L. (2018). Paediatricians underuse recommended genetic tests in children with global developmental delay. *Paediatrics & Child Health*, <https://doi.org/10.1093/pch/pxy033>.

L'étudiante Isabelle Tremblay est autorisée à inclure l'article ci-dessus dans sa thèse de doctorat qui a pour titre «Utilisation des tests génétiques en neurodéveloppement : Perspectives médicales et parentales.»

Joan L Robinson

November 2, 2018

Éditeur

Signature

Date

JOHN WILEY AND SONS LICENSE
TERMS AND CONDITIONS
Oct 30, 2018

This Agreement between Dr. Isabelle Tremblay ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number 4458470343290
License date Oct 29, 2018
Licensed Content Publisher John Wiley and Sons
Licensed Content Publication Acta Paediatrica
Licensed Content Title Paediatricians' expectations and perspectives regarding genetic testing for children with developmental disorders
Licensed Content Author Isabelle Tremblay, Anne-Marie Laberge, Dominique Cousineau, et al
Licensed Content Date Jan 24, 2018
Licensed Content Volume 107
Licensed Content Issue 5
Licensed Content Pages 7
Type of use Dissertation/Thesis
Requestor type Author of this Wiley article
Format Print and electronic
Portion Full article
Will you be translating? No
Title of your thesis / dissertation Utilisation des tests génétiques en neurodéveloppement : Perspectives médicales et parentales
Expected completion date Dec 2018
Expected size (number of pages) 300
Requestor Location Dr. Isabelle Tremblay
CHU Sainte-Justine
3175 chemin de la Côte-Sainte-Catherine
Montréal, QC H3T 1C5
Canada
Attn: Dr. Isabelle Tremblay

Publisher Tax ID EU826007151
Total 0.00 CAD
Terms and Conditions

TERMS AND CONDITIONS

This copyrighted material is owned by or exclusively licensed to John Wiley & Sons, Inc. or one of its group companies (each a "Wiley Company") or handled on behalf of a society with which a Wiley Company has exclusive publishing rights in relation to a particular work (collectively "WILEY"). By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the billing and payment terms and conditions established by the Copyright Clearance Center Inc., ("CCC's Billing and Payment terms and conditions"), at the time that you opened your RightsLink account (these are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

Terms and Conditions

- The materials you have requested permission to reproduce or reuse (the "Wiley Materials") are protected by copyright.
- You are hereby granted a personal, non-exclusive, non-sub licensable (on a stand-alone basis), non-transferable, worldwide, limited license to reproduce the Wiley Materials for the purpose specified in the licensing process. This license, and any CONTENT (PDF or image file) purchased as part of your order, is for a one-time use only and limited to any maximum distribution number specified in the license. The first instance of republication or reuse granted by this license must be completed within two years of the date of the grant of this license (although copies prepared before the end date may be distributed thereafter). The Wiley Materials shall not be used in any other manner or for any other purpose, beyond what is granted in the license. Permission is granted subject to an appropriate acknowledgement given to the author, title of the material/book/journal and the publisher. You shall also duplicate the copyright notice that appears in the Wiley publication in your use of the Wiley Material. Permission is also granted on the understanding that nowhere in the text is a previously published source acknowledged for all or part of this Wiley Material. Any third party content is expressly excluded from this permission.
- With respect to the Wiley Materials, all rights are reserved. Except as expressly granted by the terms of the license, no part of the Wiley Materials may be copied, modified, adapted (except for minor reformatting required by the new Publication), translated, reproduced, transferred or distributed, in any form or by any means, and no derivative works may be made based on the Wiley Materials without the prior permission of the respective copyright owner. For STM Signatory Publishers clearing permission under the terms of the STM Permissions Guidelines only, the

terms of the license are extended to include subsequent editions and for editions in other languages, provided such editions are for the work as a whole in situ and does not involve the separate exploitation of the permitted figures or extracts, You may not alter, remove or suppress in any manner any copyright, trademark or other notices displayed by the Wiley Materials. You may not license, rent, sell, loan, lease, pledge, offer as security, transfer or assign the Wiley Materials on a stand-alone basis, or any of the rights granted to you hereunder to any other person.

- The Wiley Materials and all of the intellectual property rights therein shall at all times remain the exclusive property of John Wiley & Sons Inc, the Wiley Companies, or their respective licensors, and your interest therein is only that of having possession of and the right to reproduce the Wiley Materials pursuant to Section 2 herein during the continuance of this Agreement. You agree that you own no right, title or interest in or to the Wiley Materials or any of the intellectual property rights therein. You shall have no rights hereunder other than the license as provided for above in Section 2. No right, license or interest to any trademark, trade name, service mark or other branding ("Marks") of WILEY or its licensors is granted hereunder, and you agree that you shall not assert any such right, license or interest with respect thereto
- NEITHER WILEY NOR ITS LICENSORS MAKES ANY WARRANTY OR REPRESENTATION OF ANY KIND TO YOU OR ANY THIRD PARTY, EXPRESS, IMPLIED OR STATUTORY, WITH RESPECT TO THE MATERIALS OR THE ACCURACY OF ANY INFORMATION CONTAINED IN THE MATERIALS, INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, ANY IMPLIED WARRANTY OF MERCHANTABILITY, ACCURACY, SATISFACTORY QUALITY, FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, USABILITY, INTEGRATION OR NON-INFRINGEMENT AND ALL SUCH WARRANTIES ARE HEREBY EXCLUDED BY WILEY AND ITS LICENSORS AND WAIVED BY YOU.
- WILEY shall have the right to terminate this Agreement immediately upon breach of this Agreement by you.
- You shall indemnify, defend and hold harmless WILEY, its Licensors and their respective directors, officers, agents and employees, from and against any actual or threatened claims, demands, causes of action or proceedings arising from any breach of this Agreement by you.
- IN NO EVENT SHALL WILEY OR ITS LICENSORS BE LIABLE TO YOU OR ANY OTHER PARTY OR ANY OTHER PERSON OR ENTITY FOR ANY SPECIAL, CONSEQUENTIAL, INCIDENTAL, INDIRECT, EXEMPLARY OR PUNITIVE DAMAGES, HOWEVER CAUSED, ARISING OUT OF OR IN CONNECTION WITH THE DOWNLOADING, PROVISIONING, VIEWING OR USE OF THE MATERIALS REGARDLESS OF THE FORM OF ACTION, WHETHER FOR BREACH OF CONTRACT, BREACH OF WARRANTY,

TORT, NEGLIGENCE, INFRINGEMENT OR OTHERWISE (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, DAMAGES BASED ON LOSS OF PROFITS, DATA, FILES, USE, BUSINESS OPPORTUNITY OR CLAIMS OF THIRD PARTIES), AND WHETHER OR NOT THE PARTY HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. THIS LIMITATION SHALL APPLY NOTWITHSTANDING ANY FAILURE OF ESSENTIAL PURPOSE OF ANY LIMITED REMEDY PROVIDED HEREIN.

- Should any provision of this Agreement be held by a court of competent jurisdiction to be illegal, invalid, or unenforceable, that provision shall be deemed amended to achieve as nearly as possible the same economic effect as the original provision, and the legality, validity and enforceability of the remaining provisions of this Agreement shall not be affected or impaired thereby.
- The failure of either party to enforce any term or condition of this Agreement shall not constitute a waiver of either party's right to enforce each and every term and condition of this Agreement. No breach under this agreement shall be deemed waived or excused by either party unless such waiver or consent is in writing signed by the party granting such waiver or consent. The waiver by or consent of a party to a breach of any provision of this Agreement shall not operate or be construed as a waiver of or consent to any other or subsequent breach by such other party.
- This Agreement may not be assigned (including by operation of law or otherwise) by you without WILEY's prior written consent.
- Any fee required for this permission shall be non-refundable after thirty (30) days from receipt by the CCC.
- These terms and conditions together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein) form the entire agreement between you and WILEY concerning this licensing transaction and (in the absence of fraud) supersedes all prior agreements and representations of the parties, oral or written. This Agreement may not be amended except in writing signed by both parties. This Agreement shall be binding upon and inure to the benefit of the parties' successors, legal representatives, and authorized assigns.
- In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall prevail.
- WILEY expressly reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.

- This Agreement will be void if the Type of Use, Format, Circulation, or Requestor Type was misrepresented during the licensing process.
- This Agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws of the State of New York, USA, without regards to such state's conflict of law rules. Any legal action, suit or proceeding arising out of or relating to these Terms and Conditions or the breach thereof shall be instituted in a court of competent jurisdiction in New York County in the State of New York in the United States of America and each party hereby consents and submits to the personal jurisdiction of such court, waives any objection to venue in such court and consents to service of process by registered or certified mail, return receipt requested, at the last known address of such party.

WILEY OPEN ACCESS TERMS AND CONDITIONS

Wiley Publishes Open Access Articles in fully Open Access Journals and in Subscription journals offering Online Open. Although most of the fully Open Access journals publish open access articles under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) License only, the subscription journals and a few of the Open Access Journals offer a choice of Creative Commons Licenses. The license type is clearly identified on the article.

The Creative Commons Attribution License

The Creative Commons Attribution License (CC-BY) allows users to copy, distribute and transmit an article, adapt the article and make commercial use of the article. The CC-BY license permits commercial and non-

Creative Commons Attribution Non-Commercial License

The Creative Commons Attribution Non-Commercial (CC-BY-NC) License permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.(see below)

Creative Commons Attribution-Non-Commercial-NoDerivs License

The Creative Commons Attribution Non-Commercial-NoDerivs License (CC-BY-NC-ND) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, is not used for commercial purposes and no modifications or adaptations are made. (see below)

Use by commercial "for-profit" organizations

Use of Wiley Open Access articles for commercial, promotional, or marketing purposes requires further explicit permission from Wiley and will be subject to a fee.

SPRINGER NATURE LICENSE
TERMS AND CONDITIONS
Oct 30, 2018

This Agreement between Dr. Isabelle Tremblay ("You") and Springer Nature ("Springer Nature") consists of your license details and the terms and conditions provided by Springer Nature and Copyright Clearance Center.

License Number	4458470614401
License date	Oct 29, 2018
Licensed Content Publisher	Springer Nature
Licensed Content Publication	Journal of Autism and Developmental Disorders
Licensed Content Title	Diagnostic and Therapeutic Misconception: Parental Expectations and Perspectives Regarding Genetic Testing for Developmental Disorders
Licensed Content Author	Isabelle Tremblay, Steffany Grondin, Anne-Marie Laberge et al
Licensed Content Date	Jan 1, 2018
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	non-commercial (non-profit)
Format	print and electronic
Portion	full article/chapter
Will you be translating?	no
Circulation/distribution	<501
Author of this Springer Nature content	yes
Title	Utilisation des tests génétiques en neurodéveloppement : Perspectives médicales et parentales
Institution name	n/a
Expected presentation date	Dec 2018
Requestor Location	Dr. Isabelle Tremblay CHU Sainte-Justine 3175 chemin de la Côte-Sainte-Catherine
Billing Type	Invoice
Billing Address	Dr. Isabelle Tremblay CHU Sainte-Justine 3175 chemin de la Côte-Sainte-Catherine

Montréal, QC H3T 1C5
Canada
Attn: Dr. Isabelle Tremblay

Total 0.00 USD

Terms and Conditions

Springer Nature Terms and Conditions for RightsLink Permissions

Springer Nature Customer Service Centre GmbH (the Licensor) hereby grants you a non-exclusive, world-wide licence to reproduce the material and for the purpose and requirements specified in the attached copy of your order form, and for no other use, subject to the conditions below:

1. The Licensor warrants that it has, to the best of its knowledge, the rights to license reuse of this material. However, you should ensure that the material you are requesting is original to the Licensor and does not carry the copyright of another entity (as credited in the published version).

If the credit line on any part of the material you have requested indicates that it was reprinted or adapted with permission from another source, then you should also seek permission from that source to reuse the material.

2. Where print only permission has been granted for a fee, separate permission must be obtained for any additional electronic re-use.
3. Permission granted free of charge for material in print is also usually granted for any electronic version of that work, provided that the material is incidental to your work as a whole and that the electronic version is essentially equivalent to, or substitutes for, the print version.
4. A licence for 'post on a website' is valid for 12 months from the licence date. This licence does not cover use of full text articles on websites.
5. Where 'reuse in a dissertation/thesis' has been selected the following terms apply: Print rights of the final author's accepted manuscript (for clarity, NOT the published version) for up to 100 copies, electronic rights for use only on a personal website or institutional repository as defined by the Sherpa guideline (www.sherpa.ac.uk/romeo/).
6. Permission granted for books and journals is granted for the lifetime of the first edition and does not apply to second and subsequent editions (except where the first edition permission was granted free of charge or for signatories to the STM Permissions Guidelines <http://www.stm-assoc.org/copyright-legal-affairs/permissions/permissions-guidelines/>), and does not apply for editions in other

languages unless additional translation rights have been granted separately in the licence.

7. Rights for additional components such as custom editions and derivatives require additional permission and may be subject to an additional fee. Please apply to Journalpermissions@springernature.com/bookpermissions@springernature.com for these rights.
8. The Licensor's permission must be acknowledged next to the licensed material in print. In electronic form, this acknowledgement must be visible at the same time as the figures/tables/illustrations or abstract, and must be hyperlinked to the journal/book's homepage. Our required acknowledgement format is in the Appendix below.
9. Use of the material for incidental promotional use, minor editing privileges (this does not include cropping, adapting, omitting material or any other changes that affect the meaning, intention or moral rights of the author) and copies for the disabled are permitted under this licence.
10. Minor adaptations of single figures (changes of format, colour and style) do not require the Licensor's approval. However, the adaptation should be credited as shown in Appendix below.