

Université de Montréal

L'évaluation des tests génétiques
considérations normatives et contextuelles

par
Francisco E. Caballero

Département d'administration de la santé
Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de maîtrise
en administration de la santé
option analyse et évaluation du système de santé

Décembre 2012

© Francisco E. Caballero, 2012

Table des matières

Liste des sigles et des abréviations	ii
Liste des figures et des tableaux	iii
Dédicace	iv
Remerciements	v
Introduction	1
Premier article (Résumé)	4
Titre: Modèles d'évaluation des tests génétiques: comment s'intègrent-ils dans le parcours translationnel?	
Introduction.....	6
Méthode (recension de la littérature)	7
Résultats:	
Modèles d'évaluation des tests génétiques	
1. ACCE	9
2. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP)	10
3. Modèle de Giacomini, Miller et Browman	10
4. Genetic Evidence Tracking Tool (GETT)	11
5. United Kingdom Genetic Testing Network (UKGTN) Gene Dossier	11
6. Modèle de l'Agence d'évaluation des technologies de l'Andalousie (AETSA)	12
7. Modèle de Blancquaert et collaborateurs.....	12
Publics cibles	13
Pipeline translationnel.....	13
Discussion.....	16
Conclusion	18
Mondialisation des services de génétique (transition)	22
Deuxième article (Résumé)	25
Titre: Évaluation des processus entourant l'utilisation des tests génétiques dans un centre hospitalier universitaire.	
Introduction	27
Méthode	28
Résultats.....	31
Discussion.....	36
Conclusion	38
Conclusion	42

Liste des sigles et abréviations

ACCE	Analytical validity, Clinical validity, Clinical utility, Ethical, legal and social aspects
AETSA	Agence d'évaluation des technologies de la santé d'Andalousie
ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
CCGM	Collège canadien de généticiens médicaux
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CGH	Hybridation Génomique Comparative (technique cytogénétique)
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
DTC	Direct-to-consumer
EGAPP	Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention
EWG	Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention Working Group
FBR	Foundation for Blood Research
GETT	Genetic Evidence Tracking Tool
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
MSSS	Ministère de la santé et ses services sociaux du Québec
NHS EED	National Institute for Health Research Economic Evaluation Database
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
OPHG	Office of Public Health Genomics
UKGTN	United Kingdom Genetic Testing Network
USPSTF	United States Preventive Services Task Force

Liste des figures et des tableaux

Figure 1:	Pipeline translationnel pour les innovations en génétique et génomique	8
Tableau 1:	Publics cibles principaux	13
Tableau 2:	Évaluation pré-implantation.....	15
Tableau 3:	Évaluation post-implantation	15
Tableau 1:	Liste des variables et source des données colligées	30
Tableau 2:	Pays ayant réalisé des analyses génétiques à la demande du CHU Sainte-Justine en 2009 et coûts associés	31
Tableau 3:	Top 10 des laboratoires où ont été acheminés les échantillons et frais totaux facturés.....	32
Tableau 4:	Principales maladies pour lesquelles des tests génétiques ont été demandés et coûts associés	33
Tableau 5:	Résultats obtenus aux tests génétiques	34
Tableau 6:	Consentements	35
Tableau 7:	Implication d'un professionnel en génétique	35

*À mes parents, qui m'ont toujours supporté,
appuyé et encouragé dans mes projets.*

Remerciements

Je désire adresser mes plus sincères remerciements à Dr Renaldo Battista pour sa disponibilité et son soutien dans le cadre de la rédaction de ce mémoire.

Je tiens également à démontrer ma profonde gratitude et ma reconnaissance à Dr Anne-Marie Laberge pour ses précieux conseils, son support et sa patience qui auront permis la réalisation de ce projet de recherche.

INTRODUCTION

Depuis les années 1980, l'utilisation de tests génétiques pour diagnostiquer des maladies ou prévoir leur risque d'apparition connaît un essor notable¹⁻². Au cours des vingt dernières années, le nombre de tests génétiques disponibles sur une base clinique a également augmenté considérablement.

À ce jour, le *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM), qui catalogue les gènes humains et les désordres génétiques, établit à 4 781 le nombre de phénotypes pour lesquels les bases moléculaires sont connues³. Par ailleurs, selon la base de données GeneTests⁴, qui maintient une liste des tests génétiques et des laboratoires à travers le monde dispensant des analyses moléculaires, le nombre de tests disponibles est passé d'approximativement une centaine de tests offerts par environ une centaine de laboratoires en 1993 à plus de 2 900 tests dispensés par au-delà de 600 laboratoires en 2012.

La rapidité à laquelle les tests génétiques sont développés et introduits dans la pratique médicale commandent une réflexion en profondeur entourant l'utilisation de ces technologies. Plus particulièrement, l'impératif d'allocation efficiente des ressources dans le secteur de la santé

¹ **Organisation de coopération et de développement économiques (2007).** *Les lignes directrices de l'OCDE sur l'assurance qualité des tests de génétique moléculaire.* Consulté le 3 novembre 2012, Tiré de <http://www.oecd.org/fr/science/politiqnessurlabiotechnologie/38839818.pdf>

² **Le Gall, J.Y., Ardaillou, R.** *Diffusion et validation des tests génétiques en France.* Académie nationale de médecine. Consulté le 6 janvier 2013, Tiré de <http://www.academie-medecine.fr/detailPublication.cfm?idLigne=1750&idRub=26>

³ **Online Mendelian Inheritance in Man.** *Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders.* Copyright, Johns Hopkins University 1966-2012. Consulté le 22 novembre 2012, Tiré de <http://www.omim.org/statistics/geneMap>

⁴ **GeneTests Medical Genetics Information Resource (Database Online).** Copyright, University of Washington, Seattle. 1993-2012. Consulté le 20 décembre 2012, Tiré de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/>

enjoint de s'attarder aux mécanismes d'évaluation des tests génétiques préalablement et postérieurement à leur introduction dans la pratique clinique courante.

L'évaluation des tests génétiques a fait l'objet d'une attention particulière récemment et quelques modèles ont été proposés afin de faciliter leur appréciation selon divers critères⁵. Par ailleurs, les défis posés par la translation des tests génétiques, c'est-à-dire leur cheminement du laboratoire vers leur implantation dans la pratique clinique et leurs impacts subséquents sur les pratiques en santé publique, ont fait l'objet de nouveaux questionnements⁶⁻⁷.

La disponibilité des tests génétiques à l'échelle mondiale poursuit sa progression haussière. Historiquement, l'étude des maladies rares fait depuis longtemps l'objet d'échanges internationaux de matériel biologique humain transcendant les frontières nationales. Ainsi, 18 000 échantillons ont transité à travers les frontières des pays membres de l'OCDE en 2001⁸. Il est prévu que cette tendance s'accroîtra au fur et à mesure que des tests génétiques pour des maladies communes sont développés.

L'objectif de ce mémoire vise à exposer les méthodes d'évaluation propres aux tests génétiques. Le mémoire se penche également sur le recours grandissant, par des instances locales, aux services de génétique dispensés par des laboratoires internationaux.

⁵ **Canadian Agency for Drugs and Technology in Health (2012).** *Evaluation Frameworks for Genetic Tests, Environmental Scan*. Issue 37. Consulté le 20 novembre 2012., Tiré de: http://www.cadth.ca/media/pdf/EvalFrameworksGeneticTesting-es-37_e.pdf

⁶ **Cornel M.C., van El, C.G., Borry, P. (2012).** *The challenge of implementing genetic tests with clinical utility while avoiding unsound applications*. *J Community Genetic*, Oct. 9, 2012.

⁷ **Pohjola, P., Peippo, M., Penttinen, M.T, Kaariainen, H. (2012).** *Translation of a research-based genetic test on a rare syndrome into clinical service testing, with Sotos syndrome as an example*. *Genet Test Mol Biomarkers*. Oct 16(10):1188-94

⁸ **Organisation for Economic Co-operation and development (2007).** *Genetic Testing: A Survey of Quality Assurance and Proficiency Standards*. OECD Publishing

Le premier article propose une recension des modèles d'évaluation propres aux tests génétiques et une analyse de leur situation sur le parcours translationnel. L'article expose les origines de ces modèles, leurs attributs et particularités distinctives et spécifie le public cible auquel ils sont destinés. L'analyse comparative des modèles d'évaluation permet de mettre en relief leurs apports et limites respectives. Les critères évaluatifs de chaque modèles sont situés le long du parcours translationnel permettant de mettre en évidence les types d'évaluations nécessaires à chacune des phases de progression des tests génétiques le long du continuum menant à leur utilisation.

Le second article adopte une tangente pragmatique et se penche sur l'utilisation effective des tests génétiques dans un centre hospitalier universitaire pédiatrique. Plus spécifiquement, l'article dresse un portrait exhaustif de l'ensemble des tests génétiques moléculaires réalisés à l'extérieur du Québec par le CHU Sainte-Justine en 2009 étant donné l'augmentation des tests disponibles internationalement comparativement à ceux offerts à l'interne. Vu la globalisation des envois d'échantillons vers des laboratoires localisés à l'étranger, l'objectif est de décrire l'état de la situation actuelle et d'identifier des cibles potentielles pour l'amélioration des processus et le développement de tests localement.

L'évaluation des tests génétiques est abordée sous une double perspective: les considérations normatives liées à l'évaluation des tests génétiques tel que préconisé par les différents modèles d'évaluation ainsi que d'un point de vue pratique dans le contexte particulier d'un centre hospitalier universitaire.

Modèles d'évaluation des tests génétiques: comment s'intègrent-ils dans le parcours translationnel?

F. E. Caballero^{1,2}, R. N. Battista^{1,2,4,5}, A. M. Laberge^{2,3,4}. 1) Département d'administration de la santé (DASUM), Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada; 2) CHU Sainte-Justine, Centre de recherche, Montréal, Québec, Canada; 3) Département de pédiatrie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada; 4) Réseau Apogée-Net/CanGeneTest; 5) Fonds de recherche du Québec, Montréal, Québec, Canada.

Résumé

Objectif: Comparer les modèles d'évaluation des tests génétiques en fonction de leur place sur le continuum de translation. Établir dans quelle mesure ces cadres évaluatifs peuvent être mis à contribution pour la prise de décision de diverses parties prenantes.

Problématique: Au cours des deux dernières décennies, les découvertes et les progrès en génétique ont permis le développement d'un nombre significatif de tests génétiques. Des doutes subsistent quant à l'évaluation appropriée de ces technologies. Plusieurs modèles ont été proposés afin d'évaluer spécifiquement les tests génétiques selon divers critères. Nous proposons une vue d'ensemble et une comparaison de ces modèles d'évaluation.

Méthode: Les moteurs de recherche pertinents tels PubMed et NHS EED ont été interrogés à l'aide de mots-clés appropriés (ex: «genetic testing» et «evaluation») afin d'identifier des modèles d'évaluation spécifiques aux tests génétiques. Les critères évaluatifs utilisés par ces modèles furent situés le long du continuum de translation développé par Khoury et al.

Résultats: Les modèles d'évaluation des tests génétiques proviennent de sources diversifiées (ex: agences gouvernementales, chercheurs) et de pays situés en Amérique du Nord et en Europe. Sept modèles distincts ont été retracés. Alors que la majorité des cadres d'évaluation suggèrent des procédures de collecte systématique et de synthèse des données avant l'incorporation d'un test génétique dans la pratique clinique, l'impact des tests génétiques suivant

l'introduction de ces technologies dans la pratique médicale fait rarement l'objet d'une attention particulière.

Discussion: L'évaluation des tests génétiques se limite souvent à l'examen des preuves, la synthèse des données et les recommandations pour un test spécifique. Néanmoins, les diverses parties prenantes sont confrontées à la nécessité d'appliquer les résultats de ces évaluations dans un contexte de ressources limitées et d'intérêts divergents. Afin de répondre aux besoins des utilisateurs, l'évaluation doit permettre de se positionner tout autant quant à la valeur technique du test génétique que par rapport à son utilité clinique, sociale et organisationnelle suivant son introduction dans la pratique médicale courante ainsi que les conséquences de son utilisation.

Conclusion: L'évaluation d'un test génétique devrait se concevoir comme un processus holistique débutant dès les premières phases de la translation du test génétique de la recherche vers la pratique clinique jusqu'au suivi en post-implantation où il devient possible d'observer son impact. En portant un regard critique quant aux mérites et aux limitations des cadres d'évaluations disponibles, nous souhaitons porter à l'attention des parties prenantes les outils à leur disposition pour les soutenir dans leur prise de décision concernant l'évaluation et l'utilisation des tests génétiques.

Mots-clés: Tests génétiques, évaluation des technologies de la santé

INTRODUCTION

Au cours des deux dernières décennies, la cadence rapide des découvertes relatives aux gènes associés au développement de maladies ou accroissant le risque d'être atteint de ces dernières ont conduit à l'essor d'une multitude de tests génétiques offerts aux patients¹. À ce jour, des tests génétiques sont disponibles pour plus de 2 900 maladies selon la base de données GeneTests en comparaison à une centaine en 1993¹.

Au fur et à mesure que des tests génétiques deviennent disponibles, les décideurs au niveau politique, les cliniciens ainsi que les patients doivent se positionner quant à la pertinence de recourir à ces tests dans un contexte de soins de santé². Par ailleurs, l'impératif d'allocation efficiente des ressources dans le secteur de la santé enjoint de s'interroger sur le raisonnement sous-tendant la décision d'intégrer un test génétique dans la pratique médicale.

Plusieurs modèles décrivent le parcours translationnel que suivent les tests génétiques de la recherche fondamentale vers leur utilisation dans la pratique clinique³. Le modèle proposé par Khoury et collaborateurs⁴, comportant quatre phases (T1 à T4), a été élaboré spécifiquement pour l'étude du parcours translationnel de la recherche vers la médecine génomique. La recherche en T1 vise le développement d'applications - tests ou thérapies. La recherche en T2 évalue l'utilité de ces applications dans le but d'élaborer des recommandations et des guides de pratiques basés sur des données probantes. La recherche en T3 évalue les mécanismes d'implantation des tests génétiques dans la pratique clinique et les manières d'appliquer les recommandations portant sur leur utilisation. Les investigations en T4 visent à apprécier les effets et les impacts de ces applications sur la santé et d'un point de vue organisationnel.

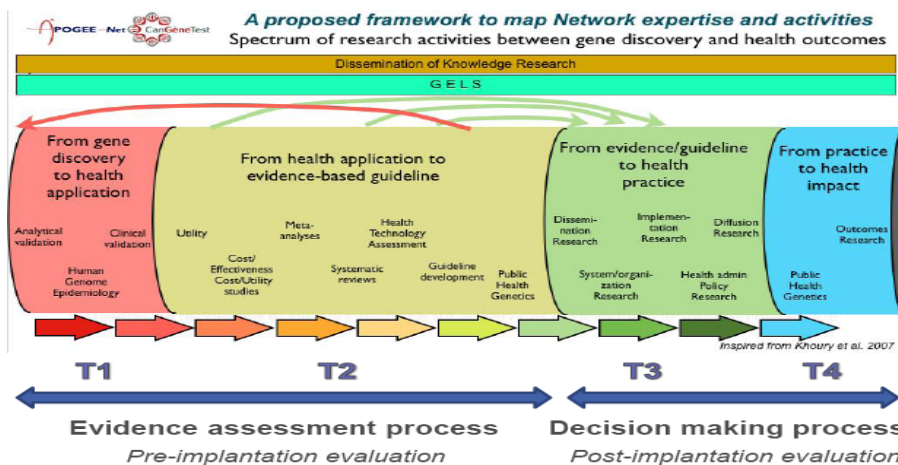
Afin de soutenir la prise de décision, il importe d'examiner rigoureusement les bénéfices et les effets délétères des tests génétiques tout au long du parcours translationnel. Divers modèles d'évaluation proposent des listes de critères précis à considérer afin de juger de l'utilité d'un test génétique. L'objectif de cet article est de comparer les attributs et les particularités distinctives de ces modèles d'évaluation afin d'établir dans quelle mesure ils peuvent être mis à contribution pour la prise de décision de diverses parties prenantes.

MÉTHODE

La revue de littérature servant à retracer les modèles d'évaluation a été initiée par la combinaison de mots-clés suivants: «genetic testing» et «framework» ainsi que «genetic testing» et «evaluation». Seuls les modèles spécifiques à l'évaluation des tests génétiques furent retenus. La recherche a été exécutée par l'entremise des bases de données PubMed et NHS EED. Une méthode boule de neige fut également employée afin d'identifier les modèles d'évaluation à partir des bibliographies disponibles dans les articles scientifiques retenus initialement. Le moteur de recherche Google Scholar a également été utilisé. Les sites Internet d'agences gouvernementales telles que les *Centers for Disease Control* (CDC) et les *Agences d'évaluation des technologies de la santé* listées sur le site de l'INAHTA ont aussi été consultées. Par ailleurs, le dépôt institutionnel numérique Papyrus de l'Université de Montréal a été mis à contribution afin de retracer les mémoires de maîtrise et les thèses de doctorat s'étant penchés sur les tests génétiques. Les écrits en langue anglaise, française et en espagnol furent pris en considération. La revue de la littérature a incorporé les publications produites entre janvier 2000 et décembre 2011.

Le réseau APOGEE-Net/CanGèneTest a produit un pipeline translationnel inspiré de celui initialement proposé par Khoury et collaborateurs^{5, 6}. Il permet de visualiser explicitement l'expertise et le spectre d'activités requises entre la découverte d'un gène et l'appréciation de son impact terminal sur la santé. Il a été retenu car il permet de définir précisément les domaines de recherche, le type d'informations ainsi que les outils disponibles servant à recueillir les évidences concernant un test génétique à chacune des phases de la translation. De plus, il a été élaboré afin d'illustrer spécifiquement le cheminement des innovations en génétique et génomique. Le pipeline translationnel est présenté ci-dessous:

Figure 1: Pipeline translationnel pour les innovations en génétique et génomique^{5,6}



Le parcours translationnel d'un test génétique est schématisé en 4 phases: 1) de la recherche fondamentale au développement d'applications (T1); 2) des applications vers les guides de pratique basés sur des données probantes (T2); 3) des guides de pratique à l'utilisation clinique des applications (T3); 4) de la pratique clinique vers l'appréciation des impacts au niveau de la santé (T4). Chaque étape de la translation commande des évaluations spécifiques et requiert la participation d'une multitude de parties prenantes.

Les critères évaluatifs définis par chaque modèle d'évaluation furent situés le long du parcours translationnel (T1 à T4). Nous avons séparé le pipeline en deux sections: 1) le processus d'appréciation des évidences recueillies avant que le test génétique soit introduit dans la pratique clinique (pré-implantation); 2) le processus décisionnel visant à établir si le test génétique devrait-être utilisé dans la pratique clinique et, d'autre part, une fois implanté, s'il présente des effets positifs suffisants justifiant la poursuite de son utilisation (post-implantation).

RÉSULTATS

La revue de la littérature a permis d'identifier 7 modèles spécifiques pour l'évaluation des tests génétiques. Un court descriptif des origines et des méthodes préconisées, des publics cibles ainsi que de la localisation des divers critères d'évaluation proposés par chacun des modèles le long du pipeline translationnel est présenté ci-après.

1. ACCE

Élaboré en 2000 par les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) en collaboration avec la *Foundation for Blood Research* (FBR), le modèle ACCE est le premier cadre de référence conçu spécifiquement pour l'évaluation de tests génétiques⁷⁻⁸. L'acronyme identifiant le modèle fait référence aux principaux éléments examinés lors de l'évaluation d'un test génétique: validité analytique, validité clinique, utilité clinique et les questions éthiques, juridiques et sociales (ELSI) soulevées par leur utilisation. Le modèle ACCE centre son attention sur les tests génétiques émergents. La méthodologie utilisée a été validée sur cinq maladies (fibrose kystique, hémochromatose, thromboembolie veineuse, cancer du sein et ovarien, cancer colorectal) pour lesquelles des rapports d'évaluation sont disponibles sur le site du CDC⁸. Un modèle ACCE-rapide a également été mis à l'épreuve pour l'évaluation accélérée

de tests génétiques pour la mutation liée à l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique (*BMP2*)⁹ et l'étude des allèles *CYP2C9* et *VKORC1* pour le dosage de la Warfarine¹⁰.

2. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP)

Mis sur pied par le *CDC Office of Public Health Genomics* (OPHG) en 2004, EGAPP intègre les recommandations du *US Preventive Services Task Force* (USPSTF) et de ACCE pour recueillir et analyser les données disponibles sur les tests génétiques¹¹⁻¹². Son groupe de travail, le *EGAPP Working Group* (EWG), est composé d'un panel indépendant d'experts. Le mandat du EWG est de développer un processus systématique basé sur des données probantes pour l'évaluation des tests génétiques et autres applications en génomique et d'établir des recommandations à leur sujet¹³⁻¹⁴. Le processus évaluatif d'EGAPP procède en quatre étapes distinctes: 1) sélection et priorisation des tests à évaluer; 2) appréciation du niveau de preuves disponibles; 3) formulation de recommandations; 4) dissémination et communication des résultats des évaluations aux parties prenantes. À ce jour, l'EWG a émis des recommandations pour six applications en génétique¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰ ainsi qu'une revue complémentaire d'évidences portant sur le syndrome de Lynch²¹.

3. Modèle de Giacomini, Miller et Browman (GMB)

Le modèle de Giacomini et collaborateurs²² vise à guider les décisions en matière de couverture des tests génétiques par le système de santé en Ontario, Canada. Les critères d'évaluation, au nombre de six, sont classés sous deux catégories: 1) impact du test génétique sur la santé; 2) impact économique du test génétique. L'impact sur la santé fait référence aux retombées du test génétique pour le patient, son efficacité et ses effets collatéraux. Les considérations économiques se rapportent au coût du test, la demande anticipée et son coût/efficacité. Pour

chacun des critères, des seuils d'acceptabilité sont établis afin d'établir si le test génétique démontre des bénéfices suffisants justifiant son utilisation. Le modèle propose également de fixer des seuils de couverture conditionnelle afin de ne pas éliminer de facto des tests qui pourraient s'avérer potentiellement bénéfiques.

4. Genetic Evidence Tracking Tool (GETT)

Mis sur pied par un panel d'experts, GETT propose une liste d'évidences à colliger ou à produire afin d'évaluer les bénéfices potentiels d'un nouveau test génétique à visée diagnostique. Il sert à supporter les parties prenantes dans leur processus décisionnel et à identifier les besoins complémentaires en recherche. Composé de 72 questions regroupées à l'intérieur de 10 catégories et 26 sous-thèmes, GETT inclut un abrégé des bases épidémiologiques et génétiques de la maladie étudiée, des outils diagnostiques moléculaires et non-moléculaires disponibles ainsi que leurs performances analytique et clinique respectives. Outre l'évaluation technique du test génétique, GETT suggère d'évaluer la qualité des laboratoires dispensant ces analyses et pose un regard critique sur les guides de meilleures pratiques cliniques. L'appréciation de l'utilité clinique du test génétique et ses impacts anticipés sur le système de santé sont également considérés. Les implications psychosociales, éthiques et légales du test génétique sont intégrées dans le processus évaluatif²³.

5. United Kingdom Genetic Testing Network (UKGTN) - Gene Dossier

Initié par le UKGTN, le *Gene Dossier* propose une série d'éléments à évaluer préalablement à l'introduction d'un test génétique dans le répertoire du *National Health Service* (NHS)²⁴. Il sert notamment à guider les politiques en matière de prestation de services par les laboratoires de génétique au Royaume-Uni. Le *Gene Dossier* se veut une adaptation des principes directeurs de

ACCE²⁵ et se base également sur les expériences canadiennes en évaluation des tests génétiques²⁶. Le modèle précise le variant (ou set de variants) recherché par le test, détaille la maladie d'intérêt, délimite la population visée et définit l'objectif poursuivi. Les critères pour la priorisation et l'évaluation d'un test génétique par l'unité évaluative du UKGTN (Steering Group) sont fonction de: 1) la sévérité de la maladie; 2) sa prévalence; 3) la visée poursuivie par le test génétique; 4) la complexité du test; 5) le contexte d'utilisation anticipée; 6) les caractéristiques du test (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives); 7) l'utilité du test; 8) les considérations éthiques, légales et sociales (ELSI); 9) les coûts associés au test²⁷⁻²⁸.

6. Modèle de l'Agence d'évaluation des technologies de l'Andalousie (AETSA)

Le cadre de référence proposé par l'AETSA vise à exposer les principales dimensions et les critères devant être pris en considération par les décideurs afin de se positionner en faveur ou contre l'incorporation d'un test génétique dans le panier de services offerts en Andalousie, Espagne²⁹. Le modèle se base essentiellement sur ACCE et introduit des considérations économiques et organisationnelles supplémentaires dans l'analyse telles que l'estimation du coût associé à l'implantation du test génétique, le coût relié aux services de conseil génétique ainsi que ceux relatifs à la prise en charge et le traitement des patients présentant un résultat positif.

7. Modèle de Blancquaert et collaborateurs

Le modèle de Blancquaert et collaborateurs³⁰ incorpore une analyse critique des évidences disponibles portant sur la validité analytique et la validité clinique du test génétique. Il intègre également les aspects se rapportant à l'utilité du test ainsi que sur la faisabilité et l'acceptabilité des stratégies diagnostiques et de dépistage envisagées. Le modèle inclut une analyse de l'adéquation entre le test génétique et le mode de dispensation des services de santé. Les aspects

éthiques, légaux et sociaux sont réputés émerger à tous les stades de l'évaluation. Par ailleurs, les analyses économiques appropriées peuvent être réalisées pour chacune des dimensions prises en compte individuellement ou globalement³¹.

Publics cibles

Le choix d'un public cible permet de cerner les enjeux et les préoccupations auxquelles font face les diverses parties prenantes. Les publics cibles des sept modèles d'évaluation recensés sont diversifiés. Ils s'adressent majoritairement aux décideurs mais peuvent également être utiles pour d'autres parties prenantes. Le tableau 1 résume les principaux publics cibles visés:

Tableau 1: Publics cibles principaux

	ACCE	EGAPP	GETT	Giacomini et al.	UKGTN Gene Dossier	AETSA	Blancquaert et al.
Décideurs	X		X	X	X	X	X
Médecins		X					
Administrateurs	X						X
Chercheurs			X				X
Public général et patients	X	X			X		

* La stratégie de communication globale du UKGTN, et non le GeneDossier spécifiquement, cible le public général et les patients

Pipeline translationnel

Le pipeline translationnel proposé par APOGEE-Net/CanGèneTest (voir figure 1) permet de visualiser les étapes intérimaires par lesquelles cheminent les tests génétiques de la découverte d'un gène jusqu'à l'appréciation de l'impact d'une application en génétique sur la santé. Il est possible d'effectuer une veille stratégique visant à identifier, prioriser et sélectionner un test génétique dans le but d'amorcer subséquemment une revue systématique des données disponibles à son sujet (T1). La sélection du test génétique à évaluer devrait se faire en fonction

des besoins identifiés au sein de la population cible sur laquelle il sera utilisé. Une fois le cadre évaluatif délimité, il est possible de procéder à la collecte systématique de l'information qui sera postérieurement passée en revue, triée et synthétisée. Une fois la synthèse de l'information finalisée (T2), des recommandations quant à l'utilisation du test génétique peuvent être formulées. À la lumière des recommandations produites, les décideurs doivent se prononcer sur la pertinence d'introduire ou non le test génétique dans la pratique clinique. Si jugé opportun, le test génétique pourra potentiellement être intégré à l'intérieur du panier de services offerts dans le système de santé (T3). Il importe également de prendre en considération les contraintes humaines, financières et matérielles nécessaires pour rendre le test disponible aux usagers. Une fois le test implanté durant un certain laps de temps, les décideurs devraient idéalement se positionner quant à la pertinence de poursuivre l'utilisation du test génétique en fonction des résultats observés (T4).

Les critères d'évaluation pris en compte par les sept modèles d'évaluation ont été situés le long du pipeline translationnel (T1 à T4). Les deux premières phases de la translation (T1 et T2) servent à apprécier les preuves disponibles (validité analytique, validité clinique, utilité clinique) concernant un test génétique préalablement à son implantation dans la pratique clinique (évaluation pré-implantation). Le tableau 2 résume la couverture de ces deux premières phases par les sept modèles d'évaluation.

Tableau 2: Évaluation pré-implantation

Modèles d'évaluation	T1		T2		
	Veille stratégique	Évaluation des besoins	Collecte des évidences	Revue et triage des évidences	Synthèse des évidences
ACCE			X		
EGAPP	X	X	X	X	X
GMB		X	X	X	X
GETT		X	X	X	X
UKGTN		X	X	X	X
AETSA			X	X	X
Blancquaert et coll.			X	X	X

Les deux dernières phases (T3 et T4) incorporent la notion de prise de décision (évaluation post-implantation). D'une part, il s'agit de déterminer s'il s'avère approprié ou non d'implanter le test génétique dans la pratique clinique. D'autre part, une fois instauré dans le système de santé, il s'agit d'établir si le test démontre des effets positifs sur la santé des usagers et le système de santé dans son ensemble justifiant la poursuite de son utilisation. Le tableau 3 présente la couverture des deux dernières phases de la translation par les sept modèles d'évaluation.

Tableau 3: Évaluation post-implantation

Modèles d'évaluation	Recommandations	T3		T4
		Prise de décision	Implantation	Appréciation des impacts
ACCE				
EGAPP	X			
GMB	X			
GETT				
UKGTN	X			X*
AETSA				
Blancquaert et coll.				

* Possibilité d'évaluer un test génétique déjà implanté si des doutes persistent à son sujet (pas fait de façon systématique)

Les modèles d'évaluation sont conçus principalement afin d'examiner les évidences se rapportant à la validité analytique, la validité clinique ainsi que l'utilité clinique du test génétique. Ces aspects de l'évaluation couvrent les phases T1 et T2 du parcours translationnel. Les modèles d'évaluation examinent de manière inconstante les éléments au-delà de T2. Les

phases T3 et T4 devraient idéalement servir à évaluer la manière dont le test génétique est implanté dans la pratique clinique et la façon dont il se comporte dans un contexte d'utilisation réel.

DISCUSSION

L'évaluation d'un test génétique devrait se concevoir comme un processus holistique débutant dès les premières phases de la translation du test génétique de la recherche vers la pratique clinique jusqu'au suivi du test en post-implantation où il devient possible d'observer son impact. Le processus évaluatif devrait permettre d'apprécier la valeur technique du test génétique mais également sa valeur clinique, sociale ainsi que son utilité au niveau organisationnel.

Pour le moment, les modèles d'évaluation des tests génétiques se satisfont généralement de recueillir les renseignements disponibles à leur sujet, de procéder à la synthèse de cette information et de produire des recommandations sur leur utilisation. Néanmoins, les décideurs sont confrontés à l'impératif de juger et d'appliquer les résultats de ces évaluations dans un contexte de ressources limitées et d'intérêts divergents.

Chacune des phases de la translation requiert des évaluations spécifiques. L'évaluation de la validité analytique, validité clinique et utilité clinique s'effectue lors des deux premières phases de la translation des tests génétiques à T1 et T2. Les évaluations menées lors de ces phases s'inscrivent essentiellement dans la lignée de l'épidémiologie et de la statistique. Bien qu'adéquates pour l'analyse technique des tests génétiques, ces évaluations ne permettent pas d'explicitier les mécanismes menant à la décision d'intégrer un test génétique dans la pratique clinique (T3) ni d'évaluer son impact sur la santé des usagers et le système de santé (T4).

L'évaluation doit aller au-delà de la collecte systématique de données et des activités de mesure³². Pour que l'évaluation devienne soucieuse de répondre aux besoins des parties prenantes et qu'elle soit utile à la prise de décision, il importe d'étudier les mécanismes de diffusion et dissémination des résultats de recherche (T3). En outre, une compréhension détaillée des critères d'utilisation et des indications menant à l'usage du test génétique ainsi que des mécanismes d'accès à ces analyses pour le patient est nécessaire. Une telle évaluation permettrait de comprendre la structure de l'intervention dans son intégralité et de déterminer si le test génétique répond aux objectifs fixés (T4) qu'ils soient au niveau de la santé des patients ou du point de vue organisationnel.

Par ailleurs, les évaluations devraient également permettre de se positionner quant à la valeur des objectifs fixés³² et leur pertinence en regard des besoins identifiés en T1. La prise en compte des implications éthiques, légales et sociales (ELSI) permet de porter un jugement quant au bien fondé et l'acceptabilité sociale d'un test génétique. Ces critères favorisent l'adéquation entre l'utilisation du test génétique et les valeurs dominantes qui prévalent dans la société à un point donné dans le temps. Par ailleurs, les initiatives visant à inclure la perspective et la voix des patients devraient s'inscrire dans une logique d'inclusion et d'élargissement du spectre des parties prenantes impliquées dans le processus d'évaluation des tests génétiques.

Remarquons que les publics cibles des divers modèles d'évaluation diffèrent fortement. Il y a donc lieu de se questionner à savoir si un modèle intégrateur, incorporant les préoccupations de diverses parties prenantes, serait envisageable. Un tel modèle intégrateur pourrait permettre d'une part un alignement efficient de l'allocation des ressources et d'autre part le développement de tests avec un impact significatif tant au niveau clinique que socioéconomique.

CONCLUSION

Les avancées scientifiques en génétique ont conduit à une augmentation considérable des tests moléculaires disponibles offerts aux patients. La vitesse de développement de nouvelles applications en génomique imposent un questionnement quant à la manière dont ces technologies sont évaluées préalablement et ultérieurement à leur adoption dans la pratique clinique.

Actuellement, les modèles d'évaluation couvrent de manière parcellaire les diverses phases de la translation et limitent généralement le processus évaluatif aux étapes précédant l'émission de recommandations en faveur ou à l'encontre de l'utilisation d'un nouveau test génétique. L'évaluation du test génétique une fois implanté et son impact sur la santé des patients ainsi que les considérations organisationnelles associées ne semblent pas faire l'objet d'une évaluation approfondie. Il y a donc un besoin à combler en termes d'outils d'évaluation des tests génétiques après leur implantation en pratique.

Ultimement, en portant un regard critique quant aux mérites et limitations des modèles d'évaluation des tests génétiques, nous souhaitons porter à l'attention des décideurs tant au niveau politique, qu'aux cliniciens ainsi qu'aux usagers, les outils à leur disposition pour les soutenir dans leur prise de décision quant à l'évaluation des tests génétiques et leur utilisation.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ **GeneTests Medical Genetics Information Resource (database online)**. Copyright, University of Washington, Seattle. 1993-2012. Consulté le 13 novembre 2012, Tiré de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/>
- ² **Burke, W., Atkins, D., Gwinn, M., Guttmacher, A., Haddow, J., Lau, J., ..., Wiesner, G.L. (2002)**. *Genetic Test Evaluation: Information Needs of Clinicians, Policy Makers, and the Public*. American Journal of Epidemiology. Vol. 156, No.4.
- ³ **Dubois, A. (2009)**. *Les enjeux de la translation des technologies: le cas des tests de pharmacogénétique au Québec*. Thèse de doctorat, Université de Montréal, Canada. Consulté le 19 novembre 2012, Tiré de <https://papyrus.bib.umontreal.ca/jspui/handle/1866/3932>
- ⁴ **Khoury, M.J., Gwinn, M., Yoon, P.W., Dowling, N., Moore, C.A., Bradley, L. (2007)**. *The continuum of translation in genomic medicine: how can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into health care and disease prevention?* Genetics in Medicine, Oct; 9(10): 665-74.
- ⁵ **APOGEE-Net/CanGèneTest Network (2010)**. 2nd Meeting of the APOGEE-Net/CanGèneTest Network "Fostering Interdisciplinary Projects", February 2 and 3, 2010. Meeting held at Le Nouvel Hotel & Spa, Montréal. Consulté le 21 novembre 2012, Tiré de <http://www.cangenetest.org/fichier/75/Fostering%20Interdisciplinary%20Projects%20%20Fran%20C3%A7ois%20Rousseau%20-%20Universit%C3%A9%20Laval.pdf>
- ⁶ **Rousseau, F. (2011)**. *The APOGEE-Net/CanGèneTest Network: A translational Pipeline for Genetic and Genomic Innovations*. Ancillary event at the 12th ICHG/ASHG Meeting in Montréal. Consulté le 21 novembre 2012, Tiré de http://www.eurogentest.org/web/info/public/ICHG_AncillaryEvent2011.xhtml
- ⁷ **National Office of Public Health Genomics, Centers for Disease Control (CDC)**. *ACCE Model System for Collecting, Analysing and Disseminating Information on Genetic Tests*. Consulté le 2 juillet 2012, Tiré de <http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE/FBR/index.htm>
- ⁸ **Haddow, J., Palomaki, G. (2004)**. *ACCE: A model process for evaluating data on emerging genetic tests*. In: Khoury, M., Little, J., Burke, W. (eds). Human Genome Epidemiology. New York: Oxford University Press. 217-33.
- ⁹ **Gudgeon, J.M., McClain, M.R., Palomaki, G.E., Williams, M.S. (2007)**. *Rapid ACCE: Experience with a rapid and structured approach for evaluating gene-based testing*. Genetics in Medicine, Vol. 9, No. 7.

-
- ¹⁰ **McClain, M.R., Palomaki, G.E., Piper, M., Haddow, J.E. (2008).** *A Rapid review of CYP2C9 and VKORC1 alleles testing to inform warfarin dosing in adults at elevated risk for thrombotic events to avoid serious bleeding.* Genetics in Medicine, Vol. 10, pp. 89-98
- ¹¹ **Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP).** Consulté le 2 juillet 2012, Tiré de <http://www.egapreviews.org/>
- ¹² **National Office of Public Health Genomics, Centers for Disease Control (CDC).** *Genomic Translation: Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP).* Consulté le 2 juillet 2012, Tiré de <http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/EGAPP/>
- ¹³ **Teutsch, S.M., Bradley, L.A., Palomaki, G.E., Haddow, J.E., Piper, M., Calonge, N., Dotson, W.D., Douglas, M.P., Berg, A.O. (2009).** *The Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) initiative: methods of the EGAPP Working Group.* Genetics in Medicine, 11(1): 3-14.
- ¹⁴ **Khoury, M.J., Bowen, S., Bradley, L.A., Coates, R., Dowling, N.F., Gwinn, M., ..., Yoon, P.W. (2009).** *A Decade of Public Health Genomics in the United States: Centers for Disease Control and Prevention 1997-2007.* Public Health Genomics, 12: 20-29.
- ¹⁵ **Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group (2011).** *Recommendations from the EGAPP Working Group: routine testing for Factor V Leiden (R506Q) and prothrombin (20210G>A) mutations in adults with a history of idiopathic venous thromboembolism and their adult family members.* Genetics in Medicine, 13(1): 67-76.
- ¹⁶ **Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group (2010).** *Recommendations from the EGAPP Working Group: genomic profiling to assess cardiovascular risk to improve cardiovascular health.* Genetics in Medicine, 12(12): 839-43.
- ¹⁷ **Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group (2009).** *Recommendations from the EGAPP Working Group: can UGT1A1 genotyping reduce morbidity and mortality in patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan?* Genetics in Medicine, 11(1): 15-20.
- ¹⁸ **Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group (2009).** *Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives.* Genetics in Medicine, 11(1): 35-41.
- ¹⁹ **Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group (2009).** *Recommendations from the EGAPP Working Group: can tumor gene expression profiling improve outcomes in patients with breast cancer?* Genetics in Medicine, 11(1): 66-73.
- ²⁰ **Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group (2007).** *Recommendations from the EGAPP Working Group: testing for cytochrome P450 polymorphisms in adults with nonpsychotic depression treated with selective serotonin reuptake inhibitors.* Genetics in Medicine, 9(12): 819-25.

-
- ²¹ **Palomaki, G.E., McClain, M.R., Melillo, S., Hampel, H.L., Thibodeau, S.N. (2009).** *EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome.* *Genetics in Medicine*, 11(1):42-65.
- ²² **Giacomini, M., Miller, F., Browman, G. (2003).** *Confronting the "gray zones" of technology assessment: evaluating genetic testing services for public insurance coverage in Canada.* *International Journal of Technology Assessment in Healthcare*, 19(2): 301-16.
- ²³ **Rousseau, F., Lindsay, C., Charland, M., Labelle, Y., Bergeron, J., Blancquaert, I., ..., Payne, D. (2010).** *Development and description of GETT: a genetic testing evidence tracking tool.* *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 48(10): 1397-407.
- ²⁴ **UK Genetic Testing Network (NHS).** *The Gene Dossier Evaluation Process.* Consulté le 2 juillet 2012, Tiré de http://www.ukgt.nhs.uk/gtn/Information/Services/Gene+Dossiers/Gene_Dossier_evaluation_process
- ²⁵ **Sanderson, S., Zimmern, R., Kroese, M., Higgins, J., Patch, C., Emery, J. (2005).** *How can the evaluation of genetic tests be enhanced? Lessons learned from the ACCE framework and evaluating genetic tests in the United Kingdom.* *Genetics in Medicine*, Vol.7, No.7.
- ²⁶ **Kroese, M., Zimmern, R.L., Farndon, P., Stewart, F., Whittaker, J. (2007).** *How can genetic tests be evaluated for clinical use? Experience of the UK Genetic Testing Network.* *European Journal of Human Genetics*, 15, 917-921.
- ²⁷ **UK Genetic Testing Network (NHS) (2003).** *UK Genetic Testing Network Steering Group: Procedures and Criteria for the Evaluation of genetic tests for NHS Service.* Consulté le 2 juillet 2012, Tiré de http://www.ukgt.nhs.uk/gtn/digitalAssets/0/214_Background_Information_Gene_Dossier.pdf
- ²⁸ **UK Genetic Testing Network (2010).** *Supporting Genetic Testing in the NHS: Second Report of the UKGTN.* Consulté le 21 novembre 2012, Tiré de http://www.ukgt.nhs.uk/gtn/digitalAssets/0/929_SECONDREPORT.pdf
- ²⁹ **Márquez, Calderón, S., Briones Pérez de la Blanca, E. (2005).** *Marco para la evaluación de las pruebas genéticas en el Sistema Sanitario Público de Andalucía.* Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
- ³⁰ **Blancquaert, I., Bouchard, L., Chikhaoui, G., Cleret de Langavant, G. (2001).** *Molecular Genetics viewed from the Health Technology Assessment Perspective.* 10th International Congress of Human Genetics. Vienna: May 15-19.
- ³¹ **Kroese, M., Elles, R., Zimmern, R.L. (2007).** *The evaluation of clinical validity and clinical utility of genetic tests.* Summary of an expert workshop, PHG Foundation. Consulté le 3 juillet 2012, Tiré de www.phgfoundation.org/file/3932/
- ³² **Brouselle, A., Champagne, F., Contandriopoulos, A.P., Hartz, Z. (2009).** *L'évaluation: concepts et méthodes.* Les Presses de l'Université de Montréal.

Mondialisation des services de génétique

Les innovations médicales ont pour effet d'influencer considérablement les pratiques cliniques. Des tensions s'instaurent inéluctablement entre le désir d'utiliser les nouvelles technologies et la nécessité d'évaluer convenablement ces dernières. Le domaine de la génétique, de par la cadence effrénée du développement des connaissances dans cette sphère d'activité, est particulièrement affecté par cette problématique.

Les découvertes en génétique ont le potentiel d'améliorer sensiblement la précision des diagnostics et d'influencer les orientations thérapeutiques subséquentes:

«70% des décisions médicales se basent sur des résultats d'analyses de laboratoires et les innovations en génétique sont perçues comme une source incommensurable d'informations à visées diagnostiques et pronostiques qui seront mises à profit au cours du prochain siècle»⁹.

Paradoxalement, malgré les avancées considérables dans la compréhension de l'apport des gènes dans le développement de certaines pathologies, seule une fraction de la composante génétique de la plupart des maladies a été identifiée. En ce sens, les CDC stipulent que de nombreux tests génétiques seraient présentement développés sur des bases scientifiques limitées¹⁰. Conséquemment, la validité et l'utilité des résultats générés par ces tests pourraient s'avérer questionnables. Cette situation est d'autant plus préoccupante qu'on assiste à une disponibilité accrue des tests génétiques offerts par de nombreux laboratoires à l'échelle mondiale.

⁹ **Rousseau, F. (2010).** *The CanGèneTest Pan-Canadian Research Consortium on Genetic Laboratory Services.* In U. Kristoffersson et al. (eds.), *Quality Issues in Clinical Genetic Services*, (pp. 11-21). Springer Science.

¹⁰ **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** *Genomic Testing.* Consulté le 9 décembre 2012, Tiré de <http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/index.htm>

Les tests génétiques transcendent les frontières nationales. Ils sont offerts tant par des instances publiques de santé que via l'intermédiaire de ressources privées. Cette tendance vers la mondialisation des échanges est renforcée par le fait que les tests génétiques ne sont plus uniquement l'apanage de maladies rares mais étendent également leurs ramifications vers l'étude d'affections plus communes¹¹.

Un sondage réalisé par l'Office de coopération et de développement économiques (OCDE) dont les résultats ont été publiés en 2007 faisait état d'une tendance marquée vers l'internationalisation des services en génétique à des fins médicales et de recherche¹²⁻¹³. L'enquête menée par l'OCDE démontre que les échanges transfrontaliers d'échantillons humains à des fins d'analyses génétiques sont devenus routiniers. La coopération internationale s'avère d'autant plus indispensable qu'aucun pays ne pourrait prétendre être en mesure d'offrir l'ensemble des tests génétiques pour toutes les maladies¹⁴.

En 2007, le Réseau CanGèneTest réalise un sondage auprès des laboratoires cliniques de génétique moléculaire au Canada. Neuf laboratoires situés en Alberta, Ontario et au Québec ont répondu. Ce sondage démontrait qu'ensemble, ces laboratoires produisaient des résultats pour 50 000 génotypes annuellement représentant approximativement la moitié des tests moléculaires

¹¹ **Ibarreta, D., Hogarth, S. (2010).** *Quality Issues in Clinical Genetic Services; Regulatory Issues and International Conventions*. In U. Kristoffersson et al. (eds.), *Quality Issues in Clinical Genetic Services*, (pp. 243-249). Springer Science.

¹² **Organisation for Economic Co-operation and development (2005).** *Quality Assurance and Proficiency Testing for molecular genetic testing: survey of 18 OECD member countries*. Consulté le 22 novembre 2012, Tiré de http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/doc/OECD_RESULTS.pdf

¹³ **Tassé, A.M. (2008).** *Internationalisation des services génétiques: Perspectives légales et éthiques*. Mémoire de maîtrise. Université de Montréal. https://papyrus.bib.umontreal.ca/jspui/bitstream/1866/2710/3/Tasse_Anne-Marie_2008_memoire.pdf

¹⁴ **Institut national de la santé et de la recherche médicale - Inserm (2009)** *Tests génétiques. Questions scientifiques, médicales et sociétales*. Expertise collective. <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/094000018/0000.pdf>

réalisés chaque année au Canada¹⁵. Concernant la situation qui prévaut au Québec, selon les données dérivées du *Répertoire des procédures suprarégionales de biologie médicale* du Ministère de la santé et ses services sociaux du Québec (MSSS)¹⁶, 86 tests de biologie moléculaire sont actuellement disponibles au Québec. Ces services de génétique sont principalement offerts par l'entremise de centres hospitaliers universitaires.

Au fur et à mesure que le nombre et la variété des tests génétiques disponibles à l'échelle internationale s'accroît, la nécessité de recueillir des données harmonisées portant sur l'utilité de ces technologies, tant pour les patients que pour les organisations qui ont recours à ces analyses, acquiert de l'importance. Les critères à considérer dans le cadre de l'évaluation d'un test génétique ont été abordés dans la première section de ce mémoire. Les informations à recueillir préalablement à l'utilisation d'un test génétique étaient clairement définies. Or, les mécanismes visant à étudier les répercussions des tests génétiques à la suite de leur implantation dans la pratique clinique courante étaient rarement abordés.

Le deuxième article se penche sur les processus entourant l'utilisation des tests génétiques dans un centre hospitalier universitaire. Plus spécifiquement, l'article dresse un portrait exhaustif de l'ensemble des tests génétiques moléculaires réalisés à l'extérieur du Québec à la demande du CHU Sainte-Justine en 2009. Dans un contexte de mondialisation des tests génétiques, le but est d'établir si les pratiques actuelles répondent aux besoins des cliniciens, des patients et des gestionnaires des établissements de santé.

¹⁵ **Rousseau, F. (2010).** *The CanGeneTest Pan-Canadian Research Consortium on Genetic Laboratory Services.* In U. Kristoffersson et al. (eds.), *Quality Issues in Clinical Genetic Services*, (pp. 11-21). Springer Science.

¹⁶ **Ministère de la santé et ses services sociaux du Québec.** *Répertoire des procédures suprarégionales de biologie médicale.* <http://www.msss.gouv.qc.ca/repertoires/biomed/>

Évaluation des processus entourant l'utilisation des tests génétiques dans un centre hospitalier universitaire.

F. E. Caballero^{1,2}, R. N. Battista^{1,2,4,5}, A. M. Laberge^{2,3,4}. 1) Département d'administration de la santé (DASUM), Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada; 2) CHU Sainte-Justine, Centre de recherche, Montréal, Québec, Canada; 3) Département de pédiatrie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada; 4) Réseau Apogée-Net/CanGèneTest; 5) Fonds de recherche du Québec, Montréal, Québec, Canada.

Résumé

Objectif: Dans un contexte de mondialisation des services de génétique, évaluer les processus entourant le recours à des tests génétiques dispensés par des laboratoires internationaux dans un centre hospitalier universitaire au Canada.

Problématique: Au cours des vingt dernières années, les tests génétiques offerts sur une base clinique et de recherche par des laboratoires internationaux ont augmenté de manière considérable. Cette internationalisation marquée des services de génétique pose des défis aux cliniciens et aux gestionnaires des établissements de santé qui doivent déterminer la pertinence d'avoir recours à des tests génétiques disponibles uniquement ailleurs dans le monde.

Méthode: L'ensemble des tests génétiques exécutés par des laboratoires situés hors-Québec à la demande des généticiens du CHU Sainte-Justine en 2009 furent passés en revue. À partir des informations inscrites sur la requête pour le test, du dossier médical des patients et des données figurant dans le système de rendez-vous et d'inscription des visites, les renseignements portant sur le type de test, le nom du laboratoire ayant réalisé l'analyse et sa localisation, le contexte clinique, le motif entourant la demande, le résultat du test et son coût, furent colligés. L'implication d'un professionnel en génétique avant et après la réalisation de chaque test ainsi que la présence ou non d'un formulaire de consentement dans le dossier médical furent également validées.

Résultats: 1 230 tests génétiques ont été réalisés hors-Québec en 2009 sur des échantillons provenant du CHU Sainte-Justine. La plupart des analyses ont été réalisées aux États-Unis. Globalement, les tests prescrits ont été dirigés vers 80 laboratoires distincts. La majorité des tests génétiques se sont avérés concluants. On dénote une implication quasi-systématique d'un professionnel en génétique avant les tests. L'obtention d'un consentement est variable selon le type de test demandé. Le coût total des analyses dépasse le million de dollars.

Discussion: La coopération internationale est indispensable pour le diagnostic d'un nombre important de maladies rares. La complexité des analyses moléculaires et l'interprétation de la portée clinique des résultats posent des défis considérables. Le recours au conseil génétique est souhaitable afin que les patients puissent être informés convenablement des aboutissants des investigations en génétique et consentir en toute connaissance de cause à ces analyses.

Conclusion: Reconnaître l'apport des échanges internationaux d'échantillons humains à des fins d'analyses moléculaires. Privilégier des mécanismes assurant l'accès aux services de conseil en génétique avant et après le test afin d'informer adéquatement les patients et leur famille sur la portée clinique des investigations proposées.

Mots-clés: Tests génétiques, services internationaux de génétique moléculaire

INTRODUCTION

Au cours des vingt dernières années, les tests génétiques disponibles sur une base clinique et de recherche ont augmenté de manière considérable. Selon la base de données GeneTests, qui maintient un registre des tests génétiques et des laboratoires qui dispensent ces analyses, le nombre de tests génétiques disponibles est passé d'environ une centaine en 1993 à plus de 2 900 en 2012¹. Parallèlement, le nombre de laboratoires prodiguant des tests génétiques a également connu une forte recrudescence. Afin d'illustrer ces propos, notons qu'à ce jour, 630 laboratoires offrant des tests génétiques à travers le monde ont été recensés, sur une base volontaire, par GeneTests comparativement à une centaine en 1993¹.

Dans un tel contexte, les échanges internationaux d'échantillons à des fins d'analyses moléculaires sont maintenant fréquents. Selon un sondage mené par l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), ces flux internationaux seraient particulièrement routiniers en Allemagne, en Belgique, aux États-Unis, en France, en Italie et au Royaume-Uni². La plupart des laboratoires qui offrent des tests génétiques relèveraient d'hôpitaux du secteur public ou de structures de recherche. Le Canada n'échappe pas à cette tendance et se situe au troisième rang en termes de nombre de laboratoires offrant des tests génétiques sur son territoire (36) précédé par l'Allemagne (41) et les États-Unis (356)¹.

Cette internationalisation marquée des services de génétique pose des défis aux gestionnaires des établissements de santé ainsi qu'aux cliniciens qui doivent se positionner quant à la pertinence d'avoir recours à des tests génétiques offerts par des laboratoires situés à travers le monde. Cette pratique soulève également des enjeux pour les patients relativement à l'obtention de leur consentement avant de procéder à des analyses moléculaires. De plus, la complexité

d'interprétation des résultats des tests génétiques soulève des questionnements en ce qui a trait au soutien des patients par des professionnels qualifiés avant et après la communication des résultats du test. Ultimement, l'utilité des renseignements générés par les tests génétiques pour la prise en charge médicale des patients demeure au centre des préoccupations.

Cet article évalue les processus entourant l'utilisation des tests génétiques dans un centre hospitalier universitaire au Canada. Plus spécifiquement, il dresse un portrait exhaustif de l'ensemble des tests génétiques venant du CHU Sainte-Justine acheminés vers des laboratoires situés à l'étranger en 2009. Dans un contexte d'internationalisation des envois d'échantillons vers des laboratoires externes à des fins médicales ou de recherche, l'objectif est d'exposer les enjeux soulevés par cette pratique.

MÉTHODE

Les tests génétiques prescrits au CHU Sainte-Justine passent par trois voies principales: 1) test demandé par un médecin-généticien, fait localement ou non; 2) test demandé par un autre médecin fait localement; 3) test demandé par un autre médecin qui n'est pas fait localement, mais dont l'envoi à l'externe est géré par le laboratoire de génétique moléculaire du CHU Sainte-Justine (seulement pour la dystrophie musculaire de Duchenne). Dans le cadre de cette étude, seuls les tests génétiques demandés par un médecin-généticien envoyés hors Québec ou Canada furent considérés étant donné l'augmentation appréciable des tests disponibles internationalement comparativement à ceux offerts à l'échelle locale.

D'après la *Loi Canadienne sur les aliments et les drogues* et plus spécifiquement selon le *Règlement sur les instruments médicaux*, un test génétique se définit comme: «l'analyse de

l'ADN, de l'ARN ou des chromosomes à des fins telles que la prédiction de maladies ou de risques de transmission verticale, ou la surveillance, le diagnostic ou le pronostic»³. Conformément à cette définition ont été exclus de cette étude les tests biochimiques.

Pour chaque test génétique demandé, à partir des informations inscrites sur la requête pour le test, du dossier médical du patient, des données disponibles dans le système de rendez-vous et d'inscription des visites du CHU Sainte-Justine (Médivisit) ainsi qu'en fonction des informations disponibles sur le site Internet des laboratoires ayant exécuté les tests, les renseignements portant sur le type de test, le nom du laboratoire ayant réalisé l'analyse et sa localisation, le contexte clinique, le motif entourant la demande et le résultat du test, furent colligés. La présence ou non d'un formulaire de consentement dans le dossier médical fut également validée. L'implication d'un professionnel en génétique (médecin-généticien et/ou conseillère en génétique) avant et après la réalisation de chaque test fut également examinée.

En ce qui a trait aux coûts des tests, ils ont été obtenus à partir des documents présents au dossier du patient ainsi qu'à partir du site Internet de chaque laboratoire ayant procédé aux analyses moléculaires. Pour les tests génétiques dont le coût de l'analyse figurait en devise étrangère, le taux de change moyen pour l'année 2009 selon l'Agence du revenu du Canada⁴ fut utilisé afin de convertir les montants déboursés en dollars canadiens.

Tableau 1: Liste des variables et source des données colligées

Variables	Source(s)
Contexte clinique entourant la demande	Dossier médical Médivisit
Motif entourant la demande	Dossier médical
Type de test génétique	Requête pour le test Dossier médical Site Internet du laboratoire
Nom du laboratoire ayant réalisé l'analyse moléculaire	Requête pour le test Dossier médical Site Internet du laboratoire
Localisation du laboratoire	Requête pour le test Dossier médical Site Internet du laboratoire
Résultat du test	Dossier médical
Coût du test	Requête pour le test Site Internet du laboratoire
Présence ou absence d'un formulaire de consentement	Dossier médical
Implication d'un professionnel en génétique (pré et/ou post test)	Dossier médical Médivisit

La collecte de données s'est échelonnée de mai 2011 à janvier 2012. Les informations recueillies furent consignées dans une base de données ACCESS conçue spécifiquement à cet effet. Afin de préserver l'anonymat des patients visés par l'étude, un code numérique a été attribué à chaque patient servant à l'identifier dans la base de données institutionnelle. Seuls le chercheur principal et l'assistant de recherche avaient accès à la correspondance entre le code numérique et l'identité du sujet. La base de données fut conservée dans une section sécurisée des serveurs informatiques du CHU Sainte-Justine accessibles uniquement par les chercheurs impliqués dans le projet et protégée par un mot de passe. Le fichier de correspondance était conservé sur un ordinateur séparé et protégé par un mot de passe également.

Afin d'assurer la conformité et l'intégralité des données recueillies, les dossiers pour lesquels des données étaient manquantes furent révisés lors d'un second tour. Cette validation s'est

échelonnée d'août 2012 à décembre 2012. Les analyses statistiques subséquentes ont été réalisées sur Excel.

RÉSULTATS

En 2009, 1,230 tests génétiques ont été demandés par le CHU Sainte-Justine et effectués à l'extérieur du Québec. Ces analyses moléculaires ont été réalisées pour 1,135 patients. La majorité des tests génétiques ont été exécutés aux États-Unis (84,7%), au Canada (9,4%) et en Allemagne (2,0%). Le tableau 2 identifie le nombre et le pourcentage respectif d'analyses faites par l'ensemble des pays ainsi que les coûts totaux afférents.

Tableau 2: Pays ayant réalisé des analyses génétiques à la demande du CHUSJ en 2009 et coûts associés

	Nombre de tests génétiques	Pourcentage des tests réalisés/pays	Coûts totaux (\$ CDN)
États-Unis	1042	84,7%	1,258,783 \$
Canada (hors Québec)	116	9,4%	75,949 \$
Allemagne	24	2,0%	23,800 \$
Pays-Bas	14	1,1%	6,255 \$
Belgique	9	0,7%	1,750 \$
Royaume-Uni	6	0,5%	2,942 \$
France	6	0,5%	2,555 \$
Suisse	4	0,3%	4,450 \$
Australie	3	0,2%	2,460 \$
Danemark	3	0,2%	3,284 \$
Norvège	2	0,2%	1,540 \$
Estonie	1	0,1%	230 \$
Total	1230	100,00%	1,383,998 \$

Globalement, les tests génétiques prescrits ont été dirigés vers 80 laboratoires distincts. Le tableau 3 illustre les 10 principaux laboratoires, en termes de volume d'analyses réalisées pour le compte du CHU Sainte-Justine, ainsi que les frais totaux facturés par ces établissements.

Tableau 3: Top 10 des laboratoires où ont été acheminés les échantillons et frais totaux facturés

Laboratoires	Nb d'analyses réalisées	Frais chargés (\$ CDN)
Signature Genomic Laboratories (États-Unis)	523	578,552 \$
GeneDx (États-Unis)	123	191,749 \$
Hospital for Sick Children, Molecular Genetics Laboratory (Canada)	67	54,749 \$
Athena Diagnostics (États-Unis)	59	107,310 \$
Baylor College of Medicine, Medical Genetics Laboratories (États-Unis)	55	62,936 \$
Prevention Genetics (États-Unis)	40	52,583 \$
University of Alabama Birmingham, Department of Genetics (États-Unis)	34	41,165 \$
Tulane University Health Sciences Center, Matrix DNA Diagnostics (États-Unis)	21	15,400 \$
Boston University School of Medicine, Center for Human Genetics (États-Unis)	20	26,745 \$
University of Chicago, Genetic Services Laboratory (États-Unis)	17	29,880 \$
Total	959	1,161,069 \$

Le volume de tests génétiques traité par les divers laboratoires varie considérablement. Pour l'ensemble des 70 laboratoires qui ne figurent pas dans le top 10 présenté au tableau 2, le nombre d'analyses moléculaires effectuées varient entre un seul test génétique et seize tests génétiques. On remarque également une disparité entre les frais facturés qui ne sont pas nécessairement proportionnels au nombre d'analyses réalisées. En ce qui concerne les tests exécutés par *Signature Genomic Laboratories*, il s'agit exclusivement d'analyses de CGH par micropuce qui sont maintenant faites localement au CHU Sainte-Justine depuis 2010. Notons que 2009 est une année représentative de ce qui se passe lorsqu'un nouveau test est disponible sur le marché (CGH) mais qui n'est pas encore disponible localement.

Selon les données tirées du rapport d'accréditation soumis au Collège canadien de généticiens médicaux (CCGM) par le CHU Sainte-Justine en 2011⁵, le laboratoire de génétique moléculaire de l'établissement a traité 2 978 échantillons en 2010. Au cours de cette année, 897 échantillons ont transité hors du CHU Sainte-Justine mais furent analysés au Québec et 886 échantillons

furent traités hors province. Ces données ont été recueillies à la suite du rapatriement des CGH au CHU Sainte-Justine. Toutefois, les CGH n'étant pas exécutés par le laboratoire de génétique moléculaire du CHU Sainte-Justine mais par l'entremise du laboratoire de cytogénétique, les CGH ne sont pas comptabilisés ci-haut. Si l'on compare le nombre d'envois hors-Québec en 2009 versus 2010 en excluant les CGH, on remarque une hausse du nombre de tests réalisés à l'extérieur du Québec durant cet intervalle.

Certains laboratoires offrent une variété de tests génétiques couvrant un large éventail de pathologies. Par ailleurs, des tests génétiques pour une même condition peuvent être offerts par des laboratoires différents. Le tableau 4 liste les principaux diagnostics pour lesquels des analyses furent demandés, le nombre de laboratoires distincts impliqués et les coûts associés.

Tableau 4: Principales maladies pour lesquelles des tests génétiques ont été demandés et coûts associés

Maladies	Nombre d'analyses	Laboratoires	Coûts totaux	Coût unitaire moyen/analyse
Syndrome de Noonan	49	2	74,890 \$	1,528 \$
Sclérose tubéreuse	32	1	45,900 \$	1,434 \$
Neurofibromatose de type I	26	2	31,265 \$	1,203 \$
Syndrome de Rett	21	4	15,445 \$	735 \$
Dystrophie musculaire de Duchenne	21	2	16,280 \$	775 \$
Syndrome QT long	20	3	22,488 \$	1,124 \$
Syndrome de Marfan	18	4	11,550 \$	642 \$
Tyrosinémie de type I	16	2	13,525 \$	845 \$
Ostéogenèse imparfaite	15	2	17,195 \$	1,146 \$
Leucodystrophie métachromatique	14	3	4,200 \$	300 \$
Total	232		252,738 \$	

Les résultats du tableau 3 laissent entrevoir le recours à un nombre restreint de laboratoires pour le diagnostic d'affections peu communes. On remarque également que le coût unitaire moyen pour une analyse moléculaire pour un diagnostic spécifique peut s'avérer relativement important.

Un résultat concluant suppose que le test génétique confirme ou exclut formellement le diagnostic. Dans certains cas, l'analyse moléculaire identifie un variant de signification incertaine pour lequel il est impossible d'établir si l'anomalie détectée est la cause de la maladie ou simplement un variant non-pathogène. Par ailleurs, il arrive également que le test demandé n'identifie pas de changement génétique même chez un individu présentant la condition recherchée. De ce fait, un résultat normal n'élimine pas toujours la possibilité qu'un changement génétique présent chez le patient ne soit pas détectable par la méthode utilisée se trouvant dans une partie du génome inexplorée par le test ou parce que la méthode utilisée ne détecte que certains types de changements.

Malgré que la majorité des tests génétiques se soient révélés concluants (68,4%) (tableau 4), les résultats non-concluants (24,6%) laissent supposer la nécessité d'entamer des investigations supplémentaires afin d'établir définitivement le diagnostic. Ces situations entraînent des délais supplémentaires pour les patients et se traduisent par des coûts additionnels pour les établissements de santé. Le tableau 5 illustre les résultats obtenus pour l'ensemble des tests génétiques réalisés pour le compte du CHU Sainte-Justine en 2009.

Tableau 5: Résultats obtenus aux tests génétiques

Résultat	Fréquence	Pourcentage
Concluant	841	68.37%
Non concluant - variant de signification incertaine	164	13.33%
Non concluant - résultat normal n'élimine pas diagnostic	139	11.30%
Inconnu (pas de résultat au dossier)	79	6.42%
Non concluant - échantillon non analysable	7	0.57%
Total	1230	100.00%

Le tableau 5 ci-dessous illustre la présence d'un consentement signé trouvé au dossier pour le test génétique d'intérêt. Les analyses de CGH s'apparentent aux caryotypes pour lesquels

l'obtention d'un consentement n'était pas traditionnellement requis. Certains médecins ont donc procédé de la même manière pour les CGH et n'obtenaient pas un consentement écrit pour les CGH en 2009. Pour tenir compte de cette particularité, le tableau 6 a été séparé en deux parties incluant/excluant les CGH.

Tableau 6: Consentements

Consentements	Incluant les CGH	Excluant les CGH
Présent au dossier	686 (55,8%)	537 (76%)
Non retrouvé au dossier	544 (44,2%)	170 (24%)
Total	1230	707

Afin d'être en mesure d'exprimer un consentement libre et éclairé, le patient doit recevoir toute information pertinente portant sur les impacts du test génétique sur son état de santé ainsi que sur les avenues envisageables pour sa prise en charge médicale. Les professionnels en génétique sont formés pour fournir au patient et sa famille les renseignements et les conseils appropriés dans cette démarche. Le tableau 7 documente l'implication d'un professionnel en génétique avant et après le test.

Tableau 7: Implication d'un professionnel en génétique

Médecin généticien/conseillère en génétique	Tests génétiques	Pré-test	Post-test
Impliqués	1198 (97,4%)	1193	811
Non-impliqués	32 (2,6%)	0	0
Total	1230		

Dans l'ensemble (avant et/ou après le test), on remarque une implication quasi-systématique d'un professionnel en génétique (97,4%). Cette tendance est particulièrement notable en pré-test mais diminue par la suite en post-test.

DISCUSSION

La coopération internationale est indispensable pour le diagnostic d'un nombre important de maladies rares et aucun pays ne peut prétendre être en mesure d'offrir l'ensemble des tests génétiques disponibles⁶. La prévalence et l'incidence relativement peu fréquente de certaines affections ainsi que la vitesse de développement de nouvelles applications en génétique font en sorte qu'il s'avérerait inefficace pour un établissement de santé de se priver des analyses disponibles internationalement. De ce fait, il importe de reconnaître l'apport des échanges transfrontières d'échantillons humains aux fins de tests génétiques⁷.

Idéalement, un test génétique devrait fournir des renseignements qui répondent aux besoins des cliniciens en matière d'aide à la décision thérapeutique et qui servent à orienter le suivi médical ultérieur des patients⁸. Néanmoins, l'hétérogénéité des anomalies génétiques ainsi que la diversité des gènes et des mutations potentiellement associées à des pathologies complexifient considérablement l'interprétation des résultats des analyses moléculaires. Conséquemment, les implications sur la santé des patients peuvent demeurer difficiles à établir.

Afin d'illustrer la complexité entourant l'interprétation des tests génétiques, évoquons le cas des analyses pour le syndrome de Noonan. Ce syndrome représente le volume le plus important de requêtes formulées par le CHU Sainte-Justine en 2009 pour des tests génétiques réalisés à l'extérieur du Québec. À ce jour, le syndrome de Noonan est associé à des anomalies au sein de sept gènes distincts: *PTPN11* (50% des cas), *SOS1* (10%-13%), *RAF1* (3%-17%), *KRAS* (< 5%), *BRAF* (< 2%), *MAP2K1* (< 2%) et *NRAS* (4 cas identifiés)⁹. Par ailleurs, les gènes impliqués dans le syndrome de Noonan sont également associés à d'autres diagnostics tels le syndrome cardio-facio-cutané¹⁰ et le syndrome de LEOPARD¹¹ ce qui peut rendre plus complexe

l'interprétation des résultats et l'établissement du diagnostic. Pour cette raison, de plus en plus de laboratoires offrent des tests génétiques pour des panels de gènes et non pas seulement pour des gènes individuels. Cela permet d'effectuer un test exhaustif pour un diagnostic précis plutôt que d'étirer le processus diagnostique en testant chaque gène séquentiellement. Cette méthode comporte également des avantages au niveau organisationnel s'avérant généralement moins dispendieuse que de tester chaque gène séquentiellement. À ce jour, 12 laboratoires offrent la possibilité de recourir à l'étude d'un panel de gènes testant simultanément pour des mutations liées au syndrome de Noonan, Costello, LEOPARD et cardio-facio-cutané¹. Globalement, des panels de gènes sont présentement disponibles pour 68 désordres génétiques distincts¹.

Pour les tests génétiques exécutés dans un contexte clinique, l'obtention d'un consentement libre et éclairé préalable aux tests devrait être la norme⁷. Sur le plan légal, le consentement se définit comme l'expression de la volonté d'une personne à la suite d'un échange d'informations¹². La notion de consentement libre implique qu'il est donné sans influence induite, pression ou menace¹²⁻¹³. Le principe de consentement éclairé signifie qu'avant de se soumettre à une intervention, le patient a le droit de recevoir les renseignements pertinents lui permettant de prendre une décision en toute connaissance de cause¹². De plus, l'obtention d'un consentement ne se limite pas à la signature d'un formulaire. Il s'agit d'un processus continu d'échange d'informations entre le patient et l'équipe traitante tout au long de la relation thérapeutique. En ce sens, l'absence d'un formulaire de consentement dans le dossier médical n'implique pas invariablement que les interrogations du patient n'ont pas été adressées. En outre, lorsqu'un test génétique est réalisé chez un apparenté, les renseignements portant sur le test génétique ont fréquemment été communiqués aux proches lorsque les investigations sur le sujet principal ont été initiées. Il est possible que la documentation du consentement des tests effectués chez les

parents d'un enfant avec un résultat anormal se retrouvent au dossier de l'enfant. Évidemment, ceci n'est pas optimal du point de vue de la conservation des dossiers, et des mesures ont été mises en place depuis pour créer des dossiers au nom des apparentés lors de tests familiaux. Conséquemment, le suivi médical des patients et leur famille avant et après les investigations moléculaires peut s'avérer informatif afin de juger du suivi effectif dont ont bénéficié les membres de la famille.

Selon les recommandations du Conseil sur l'assurance qualité des tests de génétique moléculaire émises par l'OCDE: «des services de conseil génétique devraient être disponibles avant et après la conduite de l'examen. Ils devraient être proportionnés et adaptés aux caractéristiques du test, à ses limitations, aux risques encourus et à l'importance des résultats pour la personne testée et ses proches»⁷. Depuis 2005, le service de génétique médicale du CHU Sainte-Justine a recours à des conseillers en génétique qui œuvrent en étroite collaboration avec les médecins généticiens de l'établissement afin d'assurer le suivi des patients¹⁴. Cette orientation organisationnelle se reflète par une implication quasi systématique d'un professionnel en génétique préalablement au test, tendance s'infléchissant néanmoins en post-test. Au fur et à mesure que l'apport des tests génétiques à des fins de diagnostic prend de l'ampleur, devant la complexité d'interpréter les résultats de ces analyses et face à la responsabilité d'expliquer la portée clinique de ces investigations aux patients, le rôle du conseil en génétique est déterminant.

CONCLUSION

Les tests génétiques franchissent de plus en plus fréquemment les frontières nationales. La coopération entre les pays permet de mettre à la disposition des cliniciens et des patients un large éventail d'analyses moléculaires qui seraient autrement difficilement accessibles.

Par ailleurs, le nombre de tests génétiques disponibles à l'échelle mondiale est en constante augmentation. Étant donné la variété des stratégies diagnostiques envisageables et les coûts importants rattachés aux tests génétiques, des décisions s'imposent quant au choix des laboratoires et le type d'analyses à privilégier.

La complexité des analyses moléculaires requiert le recours à des professionnels qualifiés pouvant interpréter adéquatement les résultats des tests et informer les patients sur leur portée clinique. Afin de pouvoir fournir un consentement libre et éclairé, les informations pertinentes doivent être transmises aux patients. En ce sens, le rôle du conseil génétique est appelé à gagner en importance au cours des prochaines années.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ **GeneTests Medical Genetics Information Resource (Database Online)**. Copyright, University of Washington, Seattle. 1993-2012. Consulté le 5 janvier 2013, Tiré de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/>
- ² **Organisation for Economic Co-Operation and Development (2007)**. *Genetic Testing: a Survey of Quality Assurance and Proficiency Standards*. OECD.
- ³ **Ministère de la Justice, Canada (2011)**. *Règlement sur les instruments médicaux*. Consulté le 10 avril 2011, Tiré de <http://lois-laws.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-98-282/page-1.html#h-1>
- ⁴ **Agence du revenu du Canada**. *Taux de change moyens pour 2009*. Consulté le 28 décembre 2012, Tiré de <http://www.cra-arc.gc.ca/F/pub/tg/rc4152/LISEZ-MOI.html>
- ⁵ **Laberge, A.M. (2011)**. *Rapport d'accréditation soumis au Collège canadien de généticiens médicaux (CCGM) par le CHU Sainte-Justine en 2011*. Communication personnelle, courriel, 21 mars 2013.
- ⁶ **Institut national de la santé et de la recherche médicale (2009)**. *Tests génétiques - Questions scientifiques, médicales et sociétales*. Expertises collectives. Consulté le 5 janvier 2013, Tiré de <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/094000018/0000.pdf>
- ⁷ **Organisation for Economic Co-Operation and Development (2007)**. *OECD Guidelines for Quality Assurance in Molecular Genetic Testing*. Consulté le 26 décembre 2012, Tiré de <http://www.oecd.org/science/biotechnologypolicies/38839788.pdf>
- ⁸ **Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (2010)**. *L'organisation du laboratoire de biologie moléculaire du CHU Sainte-Justine: constats et enjeux*. CHU Sainte-Justine, Consulté le 29 décembre 2012, Tiré de <http://www.chu-sainte-justine.org/documents/Pro/Organisation%20laboratoire.pdf>
- ⁹ **Allanson, J.E., Roberts, A.E. (Updated August 4, 2011)**. *Noonan Syndrome*. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. Consulté le 22 décembre 2012, Tiré de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1124/>
- ¹⁰ **Rauen, K.A. (Updated September 6, 2012)**. *Cardiofaciocutaneous Syndrome*. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. Consulté le 29 décembre 2012, Tiré de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1186/>

¹¹ **Gelb, B.D., Tartaglia, M. (Updated November 16, 2010).** *LEOPARD Syndrome*. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. Consulté le 29 décembre 2012, Tiré de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1383/>

¹² **Ménard, J.P. (2010).** *Les droits de la personne sur son corps*. Note de cours: Aspects juridiques des services de santé, Université de Montréal.

¹³ **Hart, K.J., Baldwin, E.E., Best, D.H. (2012).** *The Role of Genetic Counseling in Everyday Medical Practice*. In Best, D.H., Swensen, J.J. (eds), *Molecular Genetics and Personalized Medicine*. Molecular and Translational Medicine, Springer New York

¹⁴ **Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (2012).** *L'organisation du conseil génétique au CHU Sainte-Justine: principaux constats*. CHU Sainte-Justine, Consulté le 29 décembre 2012, Tiré de <http://www.chu-sainte-justine.org/documents/Pro/L'organisation%20du%20conseil%20g%C3%A9n%C3%A9tique%20au%20CHU%20Sainte-Justine.pdf>

CONCLUSION

Les technologies appliquées en génétique évoluent rapidement et requièrent une approche structurée et systématique afin d'assurer un transfert adéquat des connaissances de la recherche vers la pratique clinique¹. Des tests génétiques émergent continuellement et laissent entrevoir le potentiel d'améliorer sensiblement la précision des diagnostics pour de nombreuses maladies. Néanmoins, pour la plupart des tests génétiques, les évidences portant sur leur validité clinique sont jugées insuffisantes pour justifier leur utilisation élargie².

Plusieurs modèles ont été proposés afin d'évaluer spécifiquement les tests génétiques selon divers critères. Ces cadres évaluatifs permettent d'apprécier le parcours suivi par les tests génétiques de la recherche fondamentale vers leur utilisation dans la pratique clinique. Ils s'adressent à des publics cibles variés et il n'existe présentement aucun cadre normalisé guidant les évaluations³. De ce fait, des défis méthodologiques importants émergent concernant l'appréciation des technologies en génomique.

Le premier article démontre qu'à l'heure actuelle, l'évaluation des tests génétiques porte essentiellement sur les phases précédant l'incorporation de ces technologies dans la pratique médicale. L'appréciation de l'impact des tests génétiques sur les patients et les établissements de

¹ **Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (2012).** *L'organisation du conseil génétique au CHU Sainte-Justine: principaux constats*. CHU Sainte-Justine, Consulté le 29 décembre 2012, Tiré de <http://www.chu-sainte-justine.org/documents/Pro/L'organisation%20du%20conseil%20g%C3%A9n%C3%A9tique%20au%20CHU%20Sainte-Justine.pdf>

² **Khoury, M.J., Coates, R.J., Evans, J.P. (2010).** *Evidence-based classification of recommendations on use of genomic tests in clinical practice: Dealing with insufficient evidence*. *Genetics in Medicine*, Volume 12, Number 11. Consulté le 31 décembre 2012, Tiré de <http://www.nature.com/gim/journal/v12/n11/pdf/gim2010113a.pdf>

³ **Morrison A, Boudreau R. (2012).** *Les cadres d'évaluation des tests génétiques*. [Analyse prospective numéro 37]. Ottawa: Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. Consulté le 31 décembre 2012, Tiré de http://www.cadth.ca/media/pdf/EvalFramework78sGeneticTesting-es-37_f.pdf

santé suivant l'introduction de ces technologies dans la pratique courante fait rarement l'objet d'une attention particulière. Conséquemment, le besoin de recueillir des données portant sur l'utilisation des tests génétiques dans un contexte clinique réel s'avérait nécessaire.

Dans cette optique, le deuxième article discute des processus entourant l'utilisation des tests génétiques dans un centre hospitalier universitaire. Depuis quelques années, on observe un accroissement constant du nombre de tests génétiques disponibles à l'échelle mondiale. De par la nature peu fréquente de certaines maladies, les cliniciens dans les établissements de santé doivent faire appel aux services de laboratoires de pays étrangers. C'est dans ce contexte que l'ensemble des tests génétiques moléculaires réalisés par le CHU Sainte-Justine exécutés hors Québec en 2009 furent examinés.

Il en ressort que de nombreux laboratoires offrent des analyses moléculaires et la plupart de ces établissements sont localisés aux États-Unis. L'offre mondiale de tests génétiques et le type d'analyses proposées varient considérablement. On observe également que des analyses pour le même désordre sont souvent dispensées par des laboratoires distincts. Les délais pour l'obtention des résultats, les coûts associés à ces investigations ainsi que la qualité des analyses exécutées ne sont que quelques facteurs pouvant influencer le choix des laboratoires à privilégier.

Par ailleurs, on dénote que l'information générée par un test génétique peut parfois s'avérer complexe à interpréter. Le recours à des professionnels qualifiés demeure souhaitable afin que les patients et leurs proches puissent être informés adéquatement sur la portée clinique des résultats obtenus. Cet échange d'information sert de mécanisme assurant que le patient consent de manière libre et éclairée aux investigations qui seront menées.

Ce mémoire de recherche s'est penché sur l'évaluation des tests génétiques et leur dispensation dans un cadre médical traditionnel dans lequel l'accès aux analyses moléculaires est régulé par des professionnels de la santé. Toutefois, l'offre et l'accessibilité grandissante de tests génétiques ciblant directement les consommateurs (DTC) génèrent des défis supplémentaires. Ces nouvelles voies d'accès à des tests génétiques soulèvent de nouvelles interrogations notamment liées au fait qu'un nombre important de DTC évaluent les risques associés au développement d'affections communes pour lesquelles la composante génétique est d'autant plus complexe à établir. L'entrée en scène de nouveaux tests génétiques ne fait que renforcer le besoin de les évaluer convenablement et d'étudier attentivement les mécanismes régulant leur offre afin que les attentes grandissantes envers la médecine génomique puissent se concrétiser.