

La valeur des données génétiques : la contribution de la santé publique à l'identification des perspectives individuelles et aux choix collectifs

REVUE MÉDECINE ET PHILOSOPHIE

Christine Binquet¹, Catherine Lejeune²

¹ Professeure en Santé Publique à l'Université de Bourgogne, Coordinatrice du CIC1432 du CHU Dijon-Bourgogne, labellisé par l'Inserm, membre de l'équipe EPICAD de l'UMR Inserm 1231, et membre de la FHU ,

² Maître de conférences en économie de la santé, à l'Université de Bourgogne, Chercheuse associée au CIC1432 du CHU Dijon-Bourgogne, labellisé par l'Inserm, membre de l'équipe EPICAD de l'UMR Inserm 1231, et membre de la FHU

RÉSUMÉ

Dans une perspective de santé publique, la valeur des données génétiques est principalement estimée selon sa capacité à contribuer à l'amélioration de la santé des personnes. Ainsi, c'est la contribution de ces données à la détermination d'un diagnostic causal et à la possibilité d'adaptation de la prise en charge qui sont particulièrement étudiées dans un objectif de bienfaisance. Mais l'enjeu est d'évaluer aussi bien les bénéfices que les conséquences négatives pour le patient et sa famille, les professionnels de santé, les financeurs et les décideurs. Ceci requiert l'utilisation d'approches multidisciplinaires pour évaluer à chaque étape de développement technologique, l'intérêt des informations génétiques. Peuvent être mobilisées des analyses a priori d'opportunité, des études de faisabilité technique, et des études expérimentales d'efficacité. Les études d'efficience (ou études médico-économiques), par leur tentative de concilier approche médicale et économique, participent également à la décision collective. Mais les méthodologies utilisées ne sont cependant pas toujours adaptées pour intégrer les résultats non sanitaires qui dépassent souvent le seul point de vue du patient, et varient d'un pays à l'autre. Par ailleurs, une question débattue est celle du surcoût acceptable par rapport au gain de santé. L'ensemble de ces évaluations contribue à la décision de la prise en charge par la solidarité nationale des techniques de séquençage. Cependant, la production et l'analyse des données génétiques évoluent constamment, sur le plan technique comme organisationnel. L'enjeu sera de poursuivre l'évaluation afin d'appréhender les conséquences dans une perspective d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins.

MOTS-CLÉS : évaluation, bienfaisance, non malfaisance, équité, efficience.

DOI : 10.51328/220501

Introduction

Pour appréhender la valeur des données génétiques selon la perspective de la santé publique, il paraît important d'aborder les principes même de cette discipline. Qu'est-ce que la santé publique ? Ses prémices remontent au Moyen Âge avec les premières actions visant à contrôler les épidémies, mais aussi à dénombrer les cas, pour en suivre l'évolution. Son essor progressif du XVII^e siècle au début du XX^e siècle reste centré sur la compréhension, la gestion et la prévention des épidémies, dans la lignée du mouvement hygiéniste (Le Roux 2010). La santé publique est alors essentiellement considérée comme relevant du domaine politique, et centrée sur l'accès des populations à une eau potable, à la gestion des déchets, à la répartition des structures de soins sur le territoire, ou encore à la mise en place d'un système d'assistance publique, en quasi opposition avec la médecine « clinique » centrée sur la relation individuelle entre un médecin et son patient. Ainsi, CE Winslow définit la santé publique au début du XX^e siècle comme *la science et l'art de prévenir les maladies, de prolonger la vie et de promouvoir la bonne santé physique à travers l'organisation d'efforts communautaires en matière de qualité d'environnement, de contrôle des infections, d'éducation de chacun sur les principes d'hygiène, d'organisation d'un service médical et infirmier pour permettre le diagnostic précoce et le traitement préventif des maladies ainsi qu'un développement de structures qui assureront à tous un niveau de vie adéquat au maintien d'une bonne santé* (Winslow CEA 1920). Au cours du XX^e siècle, le progrès des connaissances médicales, de la prévention et du traitement des maladies infectieuses, ainsi que le développement de l'épidémiologie ont conduit à identifier les facteurs de risque individuels, par exemple des maladies cardio-vasculaires ou du cancer, et ont conduit ainsi à renforcer la place de la prévention et de la promotion de la santé dans la pratique des professionnels de santé. La signature de la charte d'Ottawa (1986)¹ qui précise que la promotion de la santé a pour but de *donner aux individus davantage de maîtrise de leur propre santé et davantage de moyens de l'améliorer* a été un tournant important dans la construction des politiques de santé publique et de l'identité de la discipline. La recherche de l'autonomisation (*empowerment*) et de la responsabilisation de la personne quant à sa santé, la volonté de respecter les droits de l'individu, d'éviter la stigmatisation des communautés à risque de discrimination, de même que la recherche de la participation de la population à l'élaboration des actions de santé publique, dans une démarche de démocratie sanitaire², sont devenus des éléments incontournables. Ainsi, depuis le milieu des années 2000, la santé publique est devenue une science de plus en plus multidisciplinaire. Elle mobilise aussi bien les outils de l'épidémiologie, de la science des données que les approches issues des sciences humaines et sociales. C'est par ce biais que la connaissance des facteurs physiques, psychosociaux et socio-culturels de la santé des populations a pu progresser et que la diversité des déterminants

de santé³ (environnementaux, économiques, sociaux,...) a pu être reconnue. Tenir compte de ces déterminants est un élément essentiel pour limiter le creusement des inégalités sociales et territoriales de santé.

Ainsi, la santé publique se présente aujourd'hui comme une approche collective, aux finalités particulièrement ambitieuses. En effet, elle est maintenant définie (Bourdillon 2016) comme un *ensemble de savoirs, de savoir-faire de pratiques et de règles juridiques qui visent à connaître, expliquer, préserver, protéger et promouvoir l'état de santé des personnes*. Atteindre ces objectifs requiert une démarche multidisciplinaire, mais elle nécessite aussi de développer des interventions multisectorielles s'appuyant sur une vision positive et intégrative de la santé, permettant aux personnes de préserver leur bien-être physique, mental et social afin d'être en pleine capacité de réaliser leurs objectifs de vie. La perspective de santé publique implique ainsi d'aller de la personne malade à la société. Elle nécessite également de s'appuyer sur des actions ayant fait la preuve de leur pertinence, de leur efficacité et de leur efficience sur la base d'études rigoureuses.

Mais qu'en est-il de la valeur des données génétiques dans cette perspective disciplinaire ? Sur quel principe, quel raisonnement s'appuie, en santé publique, la démarche de donner une valeur à un objet, un outil susceptible d'améliorer l'état de santé d'une population ? Quelles méthodologies peuvent être mobilisables dans ce but ? C'est ce que nous allons tenter d'approcher dans la suite de ce chapitre.

L'évaluation, un principe fondamental de santé publique

Évaluer, c'est-à-dire porter un jugement de valeur sur une stratégie diagnostique, thérapeutique, ou de prévention, en comparaison avec les stratégies alternatives, en vue d'une prise de décision fondée sur des preuves est l'un principe fondamental en santé publique. La notion de santé publique fondée sur les preuves suit les mêmes principes que la médecine fondée sur les preuves (Sackett 1996) : elle consiste à utiliser de manière rigoureuse, explicite et judicieuse les preuves actuelles les plus pertinentes lors de la prise de décision. La démarche évaluative doit être mobilisée à toutes les étapes de développement d'une intervention, d'une stratégie ou d'une action de santé publique, de l'étape de preuve de concept, à la décision de mise en place, pour son maintien ou au contraire son retrait dans la pratique quotidienne.

L'évaluation en santé publique, s'appuie sur les acquis de la discipline en termes de prise en compte 1) de l'individu dans la globalité de sa personne, de son environnement (à son domicile, à son travail...), et dans sa

¹ <https://www.euro.who.int/fr/publications/policy-documents/ottawa-charter-for-health-promotion,-1986>

² Par exemple via les conférences régionales de la santé et de l'autonomie (CRSA), créées en 2009, dans le cadre de la loi HPST dont le rôle a été renforcé suite au « Ségur de la santé » en 2020 et qui sont maintenant consultées sur la politique de réduction des inégalités en santé des régions, les orientations de la politique d'investissement régionale, les orientations du fonds d'intervention régionale (FIR), principal outil financier par lequel l'agence régionale de santé (ARS) peut porter des projets au niveau local

³ François Alla évoque les déterminants de santé dans son chapitre sur cette notion (Alla F. Les déterminants de Santé. Dans : Bourdillon F, Brückner G. et Tabuteau D. *Traité de santé publique*. Cachan: Lavoisier. 2016) de la façon suivante : les déterminants de la santé sont, selon l'OMS, sont les « facteurs personnels, sociaux, économiques et environnementaux qui déterminent l'état de santé des individus ou des populations. Selon, le *Dictionary of epidemiology* (Porta, M. (2014), A Dictionary of Epidemiology. : Oxford University Press.) « un déterminant est un facteur, qu'il s'agisse d'un événement, d'une caractéristique, ou de toute autre entité définissable, qui provoque un changement de l'état de santé ou d'une autre caractéristique définie ». Il indique également que « ces définitions sous-tendent une relation de cause à effet entre le déterminant et l'état de santé. Cette relation causale peut être unifactorielle et directe ; cependant, en santé publique, elle est plus souvent multifactorielle et indirecte, par l'intermédiaire d'une chaîne causale plus ou moins complexe. »

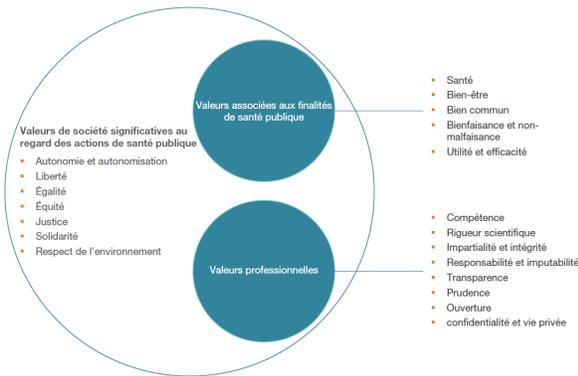


Figure 1 Valeurs retenues pour une analyse éthique en santé publique (d'après (Fillatrault 2015) : https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/2010_Referentiel).

capacité d'agir et 2) de la perception par la collectivité de l'intérêt (du bénéfice) au regard des contraintes objectives et perçues. Le principe est ainsi de porter un jugement de valeur en s'appuyant sur la volonté de respecter un socle de valeurs aussi bien au niveau individuel que collectif, et d'intégrer à une analyse éthique des interventions (Figure 1, d'après (Fillatrault 2015)).

Au niveau individuel, le principe hippocratique de *primum non nocere*, c'est-à-dire d'avant tout ne pas nuire, de non malfaisance, en parallèle de la recherche de la bienfaisance est un principe éthique incontournable en santé publique. Il s'agit d'aboutir aux services de santé tendant à maximiser le bien-être tout en ne nuisant pas aux individus (Ayme 2000). De même, la préservation, le renforcement de l'autonomie des personnes, notamment par le biais d'une information claire, permettant une prise de décision en pleine connaissance de cause, ou les notions de justice, au sens d'équité, d'égalité de traitement, sont des éléments indispensables à prendre en compte. Sur le plan collectif, une intervention n'a de sens que si elle correspond aux besoins de la population ciblée, à ses attentes et demandes de santé. Elle se doit d'être efficace, utile, soutenable sur le plan économique, mais aussi ne pas induire de stigmatisation ou de discrimination, être compatible avec le principe de solidarité (HAS 2013), et prendre en compte les déterminants de santé. La démarche évaluative de santé publique vise ainsi déterminer la balance entre bénéfices et désavantages au niveau individuel comme collectif, et tenant compte de ce socle de valeurs et des contraintes externes, notamment financières, sociales et environnementales (en termes de consommation des ressources notamment). L'objectif final est d'aboutir à une décision juste, reposant sur des preuves valides et sur un raisonnement délibératif, impliquant les différentes parties prenantes, prenant en compte les différentes dimensions de l'action et non prescriptif.

Pour objectiver la « valeur » d'une intervention dans ses différentes dimensions, il est donc nécessaire d'aborder les points de vue : celui des bénéficiaires, des professionnels/acteurs de l'intervention, de la société et des décideurs/promoteurs de l'intervention. Ces différents points de vue doivent être explorés (figure 2, d'après Blum-Boisgard 1996) :

- avant la mise en place de l'action évaluée (évaluation

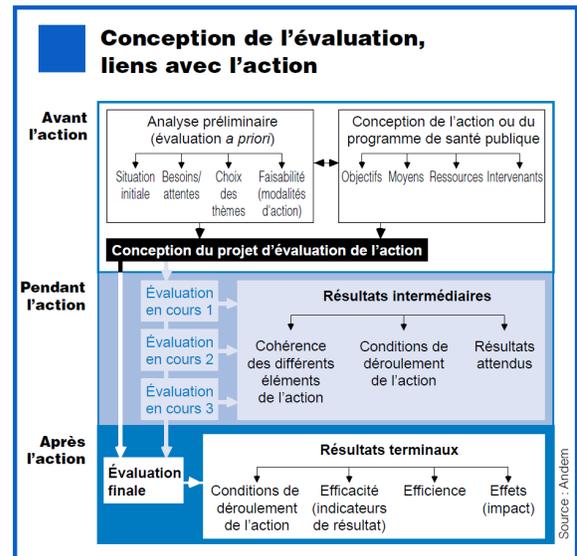


Figure 2 Principaux points d'évaluation d'après Blum-Boisgard, 1996.

stratégique, d'opportunité, conditionnant la décision de poursuivre le développement), reposant sur une évaluation a priori de sa pertinence au regard des attentes et besoins des bénéficiaires et de la population (notion de légitimité), de son acceptabilité, et de sa faisabilité,

- pendant sa mise en œuvre (évaluation formative permettant l'évaluation de la pertinence de l'action en conditions réelles, son amélioration au regard de l'expérience de terrain et d'étudier les conditions de sa transférabilité),
- ainsi qu'en aval de celle-ci (évaluation sommative avec pour objectif d'appréhender l'efficacité, l'efficacité et les impacts de l'action).

Appréhender ces différentes étapes et points de vue requiert la mobilisation de différentes méthodes et le plus souvent la combinaison d'études qualitatives, d'études observationnelles et d'études expérimentales en s'appuyant sur les concepts de l'épidémiologie, de la science des données, et des sciences humaines et sociales.

L'exemple de l'évaluation des données génétiques dans une perspective de santé publique

En France, les données génétiques peuvent être utilisées pour le diagnostic étiologique de maladies rares et/ou de malformations prénatales, la décision thérapeutique en cancérologie, et sont discutées pour le dépistage de maladies rares par exemple à la naissance.

Établir la valeur des données génétiques dans une perspective de santé publique, passe, pour chacune de ses applications par une évaluation stratégique du point de vue des différentes parties prenantes, que ce soit les professionnels de santé (médecins cliniciens, biologistes, équipe soignante, bioinformaticiens...) pouvant participer au processus, les bénéficiaires (parents, patients...), la société dans son ensemble (intégrant les personnes concernées et non concernées par la problématique de santé d'intérêt) et les décideurs (politiques, gestionnaire du système de soins, responsables d'agences,...). Chacune de

ces dimensions / de ces points de vue peut faire l'objet d'une étude à part entière.

De façon globale, les enjeux médicaux, scientifiques et économiques ont été identifiés par la plupart des gouvernements des pays industrialisés. Ainsi, de nombreux pays ont mis en place des plans visant à déployer le séquençage à très haut débit (STHD) d'exome et de génome au bénéfice de leur population. C'est ainsi que le plan France médecine génomique 2025 (PFMG2025)⁴ a été initié en 2016 en France afin d'accélérer et organiser le déploiement de cette innovation de rupture, de façon à permettre à terme son accès sur l'ensemble du territoire en particulier pour le diagnostic étiologique de maladies rares comme pour l'orientation thérapeutique dans le cancer, et plus globalement pour l'avancée des connaissances sur la génétique des populations.

De façon plus spécifique, à titre d'illustration des différentes dimensions à aborder, prenons le cas de l'intégration du STHD de l'exome (partie codante du génome) du fœtus (*exome sequencing* - ES) dans le diagnostic étiologique d'une maladie génétique s'exprimant sous la forme d'une anomalie, découverte lors d'une échographie pratiquée au cours de la grossesse. Le tableau 1 présente les principales dimensions pouvant être des points d'évaluation stratégique, a priori, de l'utilisation des données génétiques dans ce contexte.

Pour ce qui concerne les aspects déterminants pour les professionnels, la faisabilité a été démontrée par différentes études sur des échantillons prénataux (Talkowski et Rehm 2019) et l'apport en termes de connaissance est reconnue. Mais son utilisation pour le diagnostic n'a d'intérêt que si le pourcentage de diagnostic étiologique identifié est supérieur aux techniques usuelles d'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) par exemple. L'analyse des différentes études prospectives sur plus de 50 échantillons actuellement disponibles font état d'un rendement entre 12 et 42 %, en majorité supérieur au rendement de l'ACPA (8 %-15 %) ; ce critère pourrait donc être rempli. L'élément déterminant est néanmoins l'apport pour les cliniciens et les parents dans la prise de décision. Cette utilité est soulignée dans plusieurs publications (Hopkins 2020 ; Mone 2021 ; de Koning 2019) : il est ainsi maintenant difficile de ne pas le proposer au cours de la grossesse. Cependant, l'utilité clinique est conditionnée par un rendu des résultats dans un temps court de quelques semaines pour permettre une prise de décision sur l'issue de la grossesse, ce qui constitue un défi en soi. Une première expérience en France, menée dans le cadre de la filière AnDDI-Rares⁵, laisse penser qu'un objectif d'un rendu en moins de 5 semaines est atteignable (projet Anddi-Prenatome, coord. Pr L. Olivier-Faivre). Cependant, l'interprétation de variations de signification inconnue (VSI) est une vraie difficulté. La stratégie concernant le rendu des données incidentes (données découvertes par hasard lors de l'analyse des données obtenues par STHD) et secondaires actionnables (variations connues comme délétères chez l'homme, référencées sur des listes tenues à jour par des comités d'expert), font l'objet de débats éthiques (Houdayer 2020).

Pour ce qui concerne la perception par les femmes enceintes, celles-ci préfèrent dans leur majorité avoir le choix d'en savoir plus sur les données génétiques de leur

fœtus, même si cela les conduit à choisir d'interrompre la grossesse (Biesecker 2019). Différentes études qualitatives ont exploré le point de vue des cliniciens, des conseillers en génétique et de représentants des usagers du système de soins. Ces derniers, représentant d'une certaine façon la société, exprimaient que les femmes enceintes bénéficiant d'ES prénatal souhaiteraient, d'après eux, recevoir toutes les informations possibles (Quinlan-Jones 2016). En revanche, dans cette même étude, les cliniciens étaient plus prudents et préoccupés par la complexité d'un consentement éclairé, et les impacts négatifs des VSI et de la communication de données incidentes, montrant ainsi l'intérêt de croiser les perceptions des différentes parties prenantes.

Les éléments présentés ci-dessus, participent à l'évaluation stratégique a priori de l'opportunité de poursuivre le développement de l'application du STHD dans le diagnostic étiologique de malformations anténatales. Sans nier les difficultés et les défis, l'inclusion du séquençage d'exome dans la stratégie de diagnostic étiologique prénatal de malformations échographiques au cours de la grossesse est globalement perçue comme potentiellement pertinente, c'est à dire acceptable par la population et permettant de répondre aux attentes des femmes enceintes, semble faisable sur le plan technique et apporter des informations utiles pour la décision. Ces éléments ont conduit les acteurs à poursuivre les recherches dans ce domaine.

L'étape suivante consiste à évaluer l'efficacité (diagnostique, pour la prise en charge), l'efficience (rapport coût-résultat) et la pertinence en pratique de cette stratégie. Là encore, les différents points de vue doivent être envisagés et interrogés au regard des valeurs socles abordées plus haut. Le tableau 2 résume quelques un des aspects essentiels qui doivent être pris en compte lors de cette étape d'évaluation formative et sommative.

Il s'agit d'expérimenter en pratique, la faisabilité, l'acceptabilité, l'impact en termes de prise en charge, la satisfaction des bénéficiaires et des professionnels sur l'ensemble du processus (de l'information, au rendu des résultats, à l'adaptation le cas échéant de la prise en charge), ainsi que les nouvelles collaborations professionnelles mises en place et leur impact sur l'organisation du parcours de soins et plus globalement du système de soins.

Ainsi que nous l'avons vu précédemment, si de premiers éléments sur la rentabilité diagnostique et sur l'impact en termes de prise en charge sont déjà connus au moins partiellement, la plupart des autres éléments n'ont pas été encore abordés et doivent faire l'objet d'une évaluation. Celle-ci nécessitera la mobilisation d'approches qualitatives, par entretiens auprès des couples afin d'appréhender leur vécu, notamment du délai d'attente, leur perception des informations données, leur niveau de satisfaction vis-à-vis du dispositif d'accompagnement mis en place et l'impact de l'information génétique sur leur processus décisionnel quant à la poursuite ou non de la grossesse. L'observation des interactions entre professionnels, de l'organisation pratique et de ses ajustements pour répondre aux difficultés sera un point d'intérêt pour anticiper les conditions de transférabilité dans d'autres centres que ceux ayant initié l'utilisation du STHD en prénatal. Des approches quantitatives, reposant sur le recueil d'indicateurs comme le

⁴ <https://pfm2025.aviesan.fr/>

⁵ <http://anddi-rares.org/>

| Évaluation stratégique | Bénéfices attendus | Points négatifs |
|------------------------|---|--|
| Professionnels | <ul style="list-style-type: none"> Faisabilité technique 1^{ère} preuve de possibilité d'identification diagnostique Potentialité de modification de la prise en charge Avancée des connaissances scientifiques | Défi d'un circuit rapide Potentielles découvertes de données <ul style="list-style-type: none"> - incidentes - secondaires - de signification inconnue |
| Bénéficiaires | Perception du besoin/intérêt | Perception des conséquences négatives familiales, ... |
| Société | Perception du besoin/intérêt | Perception des risques : discrimination/eugénisme, ... |
| Décideurs | Opportunités technologiques /économiques /sanitaires | <ul style="list-style-type: none"> Coût Inégalités d'accès Perception des attentes et de la perception de la population |

Figure 3 . Exemple de dimensions d'intérêt pour l'évaluation stratégique de l'analyse de données génétiques dans une perspective de diagnostic étiologique d'une malformation détectée au cours d'une grossesse.

délai de rendu des résultats, le pourcentage de couples décidant de ne pas attendre les résultats (cet indicateur peut fournir un reflet de l'acceptabilité individuelle), la mesure de l'état psychologique des femmes et des pères, ou encore le pourcentage de modifications de prise en charge pré/postnatale imputable aux résultats de l'ES pourront également être mobilisées. La combinaison de ces éléments pourra *in fine* contribuer à établir si l'organisation proposée permet au bénéfice clinique de l'ES de dépasser les conséquences négatives pouvant en découler.

Cependant, l'une des questions importantes pour le décideur est la suivante : la mobilisation des techniques de séquençage à haut débit apporte-t-elle des avantages en termes cliniques « suffisants » au regard des ressources financières, humaines et organisationnelles qu'elle implique ? C'est exactement à cette question que l'évaluation médico-économique cherche à répondre.

Évaluation médico-économique

L'évaluation médico-économique s'inscrit en effet fondamentalement dans une vision de santé publique et *de facto* dans une perspective collective. Elle s'intéresse à des populations d'usagers ou de patients et non aux individus eux-mêmes qui seraient considérés dans leur singularité.

Les retombées de l'évaluation médico-économique sont ambitieuses. Il en est attendu qu'elle soit une aide à la décision publique en orientant les autorités sanitaires et les financeurs vers la ou les stratégies qui généreront le plus grand bénéfice collectif dans un contexte contraint en termes de ressources (Levy et Le Pen 2018). En conséquence, elle peut participer à l'élaboration de recommandations et constituer un levier du changement des pratiques cliniques en complémentarité avec d'autres évaluations à visée formative ou sommatives (comme les études portant sur le rendement diagnostique).

Concrètement, l'évaluation médico-économique consiste à déterminer, parmi un ensemble de stratégies possibles (préventives, diagnostiques ou thérapeutiques), la

meilleure en termes de résultats de santé et de moyens mobilisés. La détermination de cette stratégie optimale passe par l'identification, la mesure et la comparaison des coûts et des conséquences de santé de chacune des stratégies considérées, dans une population donnée et sur un horizon temporel déterminé. L'objectif est ainsi de montrer que les éventuels surcoûts associés à la mise en place d'une nouvelle stratégie sont en partie compensés par les économies engendrées par l'amélioration attendue de l'état de santé. C'est ce coût net qui, ramené au surcroît d'efficacité attendu de l'innovation, permet de générer une valeur qui sera exprimée sous forme d'un ratio coût-résultat. Ce ratio, défini comme le rapport entre le différentiel de coût moyen et le différentiel d'efficacité moyenne des stratégies comparées, est appelé critère d'efficience (Figure 3).

L'efficience est donc une manière de concilier deux approches, longtemps considérées comme antagonistes, que sont l'approche médicale et l'approche monétaire. Pourtant, des choix s'imposent aujourd'hui au niveau collectif, et qui rendent nécessaire le besoin d'explorer et d'explicitier les avantages et les inconvénients de chaque alternative possible pour rendre transparente, compréhensible et éventuellement acceptable, la décision publique d'implanter une stratégie de santé plutôt qu'une autre.

Mais générer un ratio coût-résultat est loin d'être d'un exercice aisé. Si l'évaluation médico-économique s'inscrit dans un cadre méthodologique désormais bien défini (HAS 2020), sa mise en œuvre peut s'avérer délicate et varier selon le contexte, les enjeux de la problématique médicale à traiter et les données disponibles. La manière d'estimer les coûts d'une stratégie de santé peuvent d'abord varier considérablement selon la perspective de l'analyse. Ainsi, dans l'absolu, il est possible de réaliser une étude médico-économique du seul point de vue du patient en ne prenant en compte que les dépenses qui lui incombent, comme il est possible d'adopter le point de vue spécifique de l'assurance mal-

| Évaluation formative et sommative | Bénéfices | Risques |
|-----------------------------------|--|--|
| Professionnels | Quelle est la rentabilité diagnostique pour le diagnostic causal étiologique ? Quel est l'impact réel sur la prise en charge ? Le délai de rendu est-il conforme ? | Quelle gestion pratique des données incidentes/données de signification inconnue ? Quel impact organisationnel pour les professionnels ? |
| Bénéficiaire | Acceptabilité Perception et satisfaction vis-à-vis de : <ul style="list-style-type: none"> • L'information reçue • L'accompagnement proposé Perception de l'intérêt des résultats pour la prise en charge/prise de décision | Conséquences négatives expérimentées (délai d'attente supplémentaire avant la prise de décision, vécu de l'annonce des résultats, information des apparentés) Acceptabilité et vécu des données secondaires |
| Décideur | Amélioration de l'état de santé de la population Efficience | Coût Inégalité d'accès Impact organisationnel pour le système de soins |

Figure 4 . Exemple de dimensions d'intérêt pour l'évaluation de l'analyse de données génétiques dans une perspective de diagnostic étiologique d'une malformation détectée au cours d'une grossesse.

adie en intégrant les seules données de remboursement. La HAS recommande la perspective collective qui intègre les dépenses du secteur sanitaire, médico-social mais aussi les dépenses associées au soutien apporté par les proches aidants : en optant pour ce point de vue, il s'agira autant que possible de prendre en compte uniquement les coûts des facteurs qui rentrent dans le processus de soins, tout financeur confondu, en privilégiant une évaluation au plus près des ressources consommées, c'est à dire en raisonnant en coûts de production. Il est néanmoins possible d'intégrer l'impact des stratégies de santé sur l'activité de la population ciblée par l'intervention (c'est-à-dire l'impact sur la vie professionnelle) et d'adopter un point de vue encore plus large, celui de la société.

L'évaluation des résultats de santé peut s'avérer tout aussi complexe. Le critère de résultat de santé doit en principe privilégier la notion de durée de vie (la survie ou l'espérance de vie par exemple). En l'absence de données de ce type qui permettrait d'estimer le nombre d'années de vie gagnée, il est possible d'utiliser des critères de substitution (un nombre de lésions détectées par exemple), à la condition que la corrélation avec la durée de vie soit clairement établie. Dans ces deux cas de figure, on nommera l'évaluation médico-économique « analyse coût-efficacité ». Lorsque la qualité de vie s'avère prépondérante, il est recommandé d'utiliser le QALY comme critère de résultat (*quality-adjusted life year*, QALY, ou années de vie en bonne santé). Il s'agit ici de pondérer une durée de vie par une appréciation subjective de l'état de santé, appréhendée par le concept d'utilité. L'utilité renvoie au niveau de satisfaction qu'un individu attribue à un état de santé. Le nom donné à cette évaluation est celui d' « analyse coût-utilité ». Les analyses coût-efficacité et coût-utilité sont les deux principales analyses rencontrées dans la littérature. Leur choix est fonction de la pathologie, de ses caractéristiques et des objectifs poursuivis par les stratégies évaluées (objectif de dépistage,

de diagnostic, objectif thérapeutique, de suivi pour éviter une éventuelle récurrence ou l'apparition de complications).

Pourtant, parfois, l'enjeu n'est ni celui de l'allongement de la durée de vie, ni celui de l'amélioration du vécu de cette dernière. Par exemple, dans le champ des maladies rares et notamment celui de la déficience intellectuelle, au-delà des éventuelles modifications de prise en charge des patients (médicamenteux, régimes,...), c'est avant tout le besoin de poser un diagnostic et de mettre un nom sur la maladie qui est attendue des analyses de l'exome ou du génome. C'est ce qui explique la raison pour laquelle les évaluations médico-économiques réalisées expriment souvent leurs résultats en termes de coût par diagnostic positif supplémentaire et non en termes de coût par année de vie ou de QALY supplémentaire gagnée. Mais un résultat de santé peut être vu sous un autre angle, non médical cette fois-ci et intégrer les conséquences psychosociales, notamment pour les parents qui doivent faire face à la maladie de leur enfant au quotidien (Hastings 2004). Ces conséquences ne sont ni facilement appréhendables, ni facilement quantifiables. Aujourd'hui, aucune des méthodes d'évaluation médico-économiques ne permet d'agrèger dans un seul et unique indicateur de résultat les conséquences médicales comme non médicales, ni d'intégrer d'autres indicateurs importants pour la décision publique comme les notions de besoin, de solidarité ou d'équité. Ces méthodes ne permettent pas non plus, dans leur cadre actuel méthodologique, de prendre en compte simultanément différents points de vue (celui des patients, de leurs parents, de l'État, de la sécurité sociale, des professionnels de santé,...). D'autres approches sont nécessaires. Il pourra ainsi s'agir de mettre en place des études coût-conséquences. Ces études permettent d'explorer les coûts engagés par une action, ainsi que ses conséquences positives comme négatives, mais sans chercher, ni pouvoir d'ailleurs, les

agréger. L'exemple donné au début de ce chapitre sur l'utilisation des analyses génétiques pendant la grossesse se prête particulièrement bien à ce type de méthodologie. L'impact pour les couples d'une analyse génétique peut être varié et ne pas se réduire à un ou des indicateurs quantitatifs.

La mise en œuvre des évaluations médico-économiques doit donc relever de nombreux défis et s'adapter continuellement aux problématiques médicales. Un économiste de la santé se doit donc de travailler en relation étroite avec les professionnels de santé mais également les épidémiologistes, les sociologues et psychologues de la santé et s'inscrire dans une approche multidisciplinaire pour aborder la question de la valeur sous l'angle de l'efficacité et compléter, quand cela est pertinent, ce résultat quantitatif par des dimensions plus qualitatives. Car en effet, à cette première difficulté voire impossibilité de pouvoir prendre en considération dans une seule analyse la pluralité des conséquences des nouvelles technologies, s'ajoute la difficulté d'interpréter les résultats issus d'une étude médico-économique.

Déterminer si une innovation est efficace ou pas, fait toujours débat aujourd'hui. Les analyses coût-efficacité ou coût-utilité peuvent en effet conduire à quatre types de situations :

- L'innovation est moins coûteuse et au moins aussi efficace que la stratégie de référence, donc efficace (et dite « dominante ») : elle peut être recommandée d'un point de vue médico-économique ;
 - L'innovation est plus coûteuse et moins efficace que la stratégie de référence ; elle n'est donc pas efficace (dite « dominée ») et devra être écartée ;
 - L'innovation est moins coûteuse et moins efficace que la référence ; cette situation est complexe car elle pose la question de savoir si les économies dégagées sont suffisantes pour compenser une baisse de l'efficacité, une question relevant du domaine de l'éthique ;
 - L'innovation est plus coûteuse et plus efficace que la stratégie de référence ; c'est une situation fréquente. Dans ce dernier cas, arbitrer devient alors nécessaire afin de savoir si l'augmentation du coût est « acceptable » du point de vue adopté par l'étude au regard du gain d'efficacité obtenu. La notion d'acceptabilité n'est aujourd'hui pourtant pas clairement définie. Il existe bien une règle d'interprétation du résultat, mais cette règle est basée sur l'identification d'une valeur de référence. Elle exprime le maximum que la collectivité est prête à consacrer à une unité de gain de santé. La stratégie sera dite efficace si le ratio est inférieur à cette valeur. Mais il n'y a aujourd'hui aucun réel consensus sur la méthodologie à adopter pour déterminer cette valeur de référence : les méthodes mobilisées varient selon leur ancrage théorique ou empirique. La valeur de référence peut être déterminée à partir de l'optimisation du gain en santé sous contrainte budgétaire, de la révélation des préférences individuelles pour la santé, de la valeur de la vie statistique telle que définie dans d'autres secteurs économiques, de l'analyse de décisions antérieures (HAS 2014). Par ailleurs, cette valeur est souvent exprimée en termes de coût par QALY gagnée et s'applique donc difficilement aux études ayant un critère d'efficacité différent de celui-ci.
- La place de cette valeur et son utilisation dans le

processus de décision varient selon les pays : la plupart des pays ne font pas référence à une valeur de référence explicite ; un des arguments avancés est la variabilité possible de ce seuil dans le temps. L'interprétation du ratio est donc faite par le décideur lui-même et s'inscrit souvent dans un processus de décision délibératif. Par exemple, en Suède, les arbitrages sont faits entre le principe de besoin et de solidarité, d'une part, et le principe d'efficacité d'autre part. Dans les pays où cette valeur seuil d'efficacité est utilisée, comme au Royaume Uni, il a souvent fait débat (Appleby 2007 ; Devlin 2004). Par ailleurs, le processus de décision ne semble pas si binaire que cela. La valeur de référence pourra être nuancée et donc devenir flexible au regard d'autres éléments comme le poids de la maladie, l'incertitude autour du ratio coût-résultat, le caractère novateur de la technologie, etc. En France, plutôt que de parler d'une valeur, la HAS préfère utiliser le terme d'ordre de grandeur (c'est-à-dire une fourchette de valeurs) « acceptable en matière de dépense collective pour un gain en santé. » Ces valeurs favorisent la réflexion et le processus délibératif : « *financer des interventions qui se situent en haut de la fourchette implique d'être en mesure d'argumenter les raisons d'un tel choix, à l'inverse des interventions situées dans le bas de la fourchette. Ces valeurs servent à positionner le produit, du point de vue de l'efficacité, de façon impartiale et neutre, avant que d'autres considérations n'interviennent dans la délibération, telles que des considérations éthiques et politiques, spécifiques selon chaque contexte* » (HAS 2014). L'évaluation médico-économique n'a, par ailleurs, qu'un statut informationnel. Elle s'inscrit comme nous l'avons vu plus haut dans une démarche globale d'évaluation qui se veut multicritères et qui permet, dans un domaine aussi complexe que la génétique, d'explicitier les arbitrages qui se posent aux autorités publiques comme aux professionnels de santé. Mais l'évaluation médico-économique ne s'arrête pas au développement d'une innovation ; elle a aussi sa place après sa mise en place en routine.

Et après la décision de mise en place ?

Les évaluations évoquées précédemment sont généralement réalisées dans un nombre limité de centres, en général experts⁶, ce qui pose la question de la transférabilité des résultats d'un contexte à un autre. En effet, un déploiement plus large, nécessite des adaptations à des organisations différentes et peut entraîner par exemple des modifications de l'efficacité de la stratégie et potentiellement aussi de

⁶ De façon générale la structuration de l'offre de soins hospitalière, s'appuie sur un maillage territorial d'établissements de santé, organisés autour d'établissements pivots de recours, disposant de plateaux techniques avancés et de services spécialisés, reconnus pour leur expertise. Les activités de recherche et d'innovation de ces centres sont facilitées par des conventions entre l'établissement de santé et l'université, et l'intégration de personnels universitaires, en charge d'activités hospitalières en plus de leurs activités d'enseignement et de recherche. Par ailleurs, pour ce qui concerne la prise en charge des maladies rares, depuis le 1er Plan National Maladies Rares lancé en 2005, l'organisation de l'offre de soins pour les maladies rares repose sur une labellisation (c'est-à-dire la reconnaissance de l'expertise) de centres de référence (CRMR) et une identification de centres de compétence (CCMR) régionaux ou inter-régionaux. La labellisation des centres de référence implique la reconnaissance d'activités de recherche, qui contribuent à leur expertise. Les centres de compétences et de références sont regroupés en filière de santé maladies rares (FSMR).

l'efficience

Afin d'identifier l'efficacité « en vraie vie », par exemple pour l'identification de l'étiologie causale d'une anomalie de développement, il est nécessaire de poursuivre l'évaluation dans les conditions réelles de la pratique quotidienne. On parle alors de mesure de l'efficacité en routine (*effectiveness*). Il s'agira par exemple de comparer le pourcentage de diagnostic étiologiques obtenus (et les modifications de prise en charge susceptibles d'en découler) à la suite directe de consultations réalisées lors d'une semaine tirée au sort, dans l'ensemble des centres prenant en charge ces patients, à 10 ans d'intervalle. Le délai pour obtenir un diagnostic pourrait être également l'un des éléments d'investigation, de même que la distance parcourue par les patients pour consulter. Ces comparaisons devraient permettre d'objectiver les progrès accomplis et en identifiant les techniques analyses génétiques ayant permis d'identifier le diagnostic sur les 2 périodes, de mesurer la diffusion des techniques de STHD dans le temps et l'espace. Les éléments recueillis pourront également permettre d'identifier les zones géographiques dans lesquels les patients et leurs familles ont le plus de difficulté à accéder à ces techniques et mériteront des investissements spécifiques pour favoriser l'accessibilité par l'ensemble de la population cible.

Ces évaluations peuvent être couplées à une évaluation de la satisfaction des usagers et des professionnels vis-à-vis de l'organisation mise en place, de l'accompagnement des patients et de leurs familles, de l'information donnée à chaque étape et en particulier lors du rendu des résultats, ou encore de la place donnée à une décision partagée afin d'identifier les points d'amélioration des pratiques et/ou des organisations. Les conséquences économiques et sociales en vie réelle qu'elles soient positives ou négatives méritent également d'être appréhendées à l'aide par exemple de questionnaires spécifiques portant sur les modifications de l'organisation familiale, du support social et financier par exemple ou à l'aide d'entretiens biographiques revenant sur l'ensemble du parcours.

Bien évidemment en parallèle l'évolution des indicateurs de santé (espérance de vie, niveau d'autonomie, bien être) dans la population des patients et de leur famille seront autant d'indications sur la valeur des données génétiques en termes de santé publique. Mais la mise au point de nouvelles technologies, le développement de nouvelles indications nécessitera de reprendre le cycle des évaluations.

En conclusion, la détermination de la valeur des données génétiques dans une perspective de santé publique, s'appuie sur une démarche évaluative complexe, multidisciplinaire, requérant de croiser les regards à chaque étape et pour chaque nouvelle indication. Il s'agit d'un processus dynamique, visant à l'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des services de santé, qui doit en permanence tenir compte de l'évolution des connaissances et des techniques. Les méthodologies mobilisées sont variables suivant les objets à évaluer, leur stade de développement, et la population qui doit en bénéficier. Elles doivent également être adaptées au contexte national,

social et économique dans lequel elles s'inscrivent. La finalité est de produire les données nécessaires à la décision, qui devra être prise dans un cadre délibératif associant décideurs, financeurs, acteurs de terrain et usagers du système de soins. Ce processus, dans l'idéal, doit permettre de choisir les services de santé permettant 1) de répondre au mieux aux besoins et attentes des personnes, en tenant compte des alternatives, des impératifs d'équité, et de soutenabilité, et 2) de favoriser la capacité des individus à se saisir des informations à leur disposition et à les mobiliser pour prendre les décisions appropriées quant à leur santé et/ou à celle des personnes dont ils ont la charge.

Références

Appleby J, Devlin N, Parkin D. NICE's cost effectiveness threshold. *BMJ*. 2007;335:358-9.

Ayme S. Les implications éthiques de la démarche évaluative. Dans : l'évaluation médicale. Du concept à la pratique, Ed : Matillon Y, Durieux P. Paris : Flammarion – Médecine et Sciences. p79-81.

Biesecker BB. The psychology well-being of pregnant women undergoing prenatal testing and screening. A narrative literature review. *Hastings Cent Rep* 2019;49:S53-S60

Blum-Boisgard C, Gaillot-Mangin, Chabot F, Matillon Y. Evaluation en santé publique. Actualité et dossier en santé publique 1996. (17) :18-22.

Bourdillon François, Brucker Gilles, Tabuteau Didier, « 1. Définitions de la santé publique », dans : François Bourdillon éd., *Traité de santé publique*. Cachan, Lavoisier, « Traités », 2016, p. 3-6.

de Koning MA, Haak MC, Adama van Scheltema PN, Peeters-Scholte CMPCD, Koopmann TT, Nibbeling EAR, Aten E, den Hollander NS, Ruivenkamp CAL, Hoffer MJV, Santen GWE. From diagnostic yield to clinical impact: a pilot study on the implementation of prenatal exome sequencing in routine care. *Genet Med*. 2019;21:2303-2310.

Devlin N, Parkin D. Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Econ*. 2004;13:437-52.

Fillatrault F, Desy M, Leclerc B. Référentiel de valeurs pour soutenir l'analyse éthique des actions en santé publique. Ed : institut national de santé publique du Québec 2015. 21p. Accessible en ligne : <https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/2010Referentiel>[accsle07/11/2021]

Haute Autorité de Santé. L'évaluation des aspects éthiques à la HAS. 2013. Accessible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-05/levaluation_des_aspects_ethiques_a_la_has.pdf[accsle11/11/2021]

Haute Autorité de Santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Juillet 2020. Accessible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/r1499251/fr/choix_methodologiques_pour_l_evaluation_economique_a_la_has[accsle11/11/2021]

Haute Autorité de Santé. Valeurs de référence pour l'évaluation économique en santé. Revue de littérature. 2014. Accessible en ligne : <https://www.has-sante.fr/jcms/c2000884/fr/valeurs>

de – reference – pour – l – evaluation – économique – en – santé[accsle11/11/2021]

Houdayer F, Bertolone G, Chassagne A, Pélissier A, Peyron C, Gautier E, Baurand A. Les données additionnelles issues du séquençage pangénomique : une mise en tension entre le droit de savoir du patient et le devoir de ne pas lui nuire. *Revue Médecine et Philosophie* 2020. Accessible en ligne : <http://medecine-philosophie.com/wp-content/uploads/2020/01/Faivre.pdf> [accès le 11/11/2021]

Hopkins MK, Dugoff L, Kuller JA. Exome sequencing and its emerging role in prenatal genetic diagnosis. *Obstet Gynecol Surv* 2020;75:317-20.

Le Roux T. Le siècle des hygiénistes : A propos de Jorland G., Une société à soigner. *Hygiène et salubrité publiques en France au XIXe siècle*, Gallimard. La Vie des idées 2010.

Levy, Le Pen. L'évaluation médico-économique Concepts et méthodes. LGM sciences.177 pages.

Hastings RP, Beck A. Practitioner review: stress intervention for parents of children with intellectual disabilities *J Child Psychol Psychiatry*. 2004 Nov;45(8):1338-49

Mone F, McMullan DJ, Williams D, Chitty LS, Maher ER, Kilby MD; Fetal Genomics Steering Group of the British Society for Genetic Medicine; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Evidence to Support the Clinical Utility of Prenatal Exome Sequencing in Evaluation of the Fetus with Congenital Anomalies: *BJOG*. 2021 Aug;128(9):e39-e50.

Quinlan-Jones E, Kilby MD, Greenfield S, Parker M, McMullan D, Hurlles ME, Hillman SC. Prenatal whole exome sequencing: the views of clinicians, scientists, genetic counsellors and patient representatives. *Prenat Diagn*. 2016;36:935-941.

Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312(7023):71-2.

Talkowski ME, Rehm HL. Introduction of genomics into prenatal diagnostics. *Lancet* 2019;393:719-21

Winslow CEA. The untilled fields of public health. *Science* 1920; 51:23