

# Documents de Travail

Laboratoire d'Économie de Dijon  
Université de Bourgogne

## Working Papers

**Hétérogénéité des préférences face au séquençage  
haut débit**

***Une expérience de choix discret auprès de parents  
d'enfants atteints de maladies génétiques rares***

**C. PEYRON, A. PELISSIER et S. BEJEAN**

ISSN - XXX

2017 – Mai

Equipe d'Économie de la santé

# 1. Introduction

Dans le cadre de la médecine génétique, le séquençage du génome pourrait rapidement devenir une stratégie de première intention pour un test diagnostique. Si les tests génétiques précédents ne ciblaient que certains gènes prédéfinis, les tests utilisant le séquençage haut débit (SHD) voire très haut débit permettent d'analyser la quasi-intégralité du génome d'un individu. Deux facteurs favorisent la diffusion du SHD : la baisse du coût de ce séquençage et son rendement diagnostique. Le séquençage du génome permet une bien meilleure identification des variants pathogènes et améliore fortement les possibilités d'un diagnostic face à des troubles possiblement d'origine génétique (Ashley et al., 2010 ; Yang et al., 2014 ; Retterer et al., 2016). Toutefois la diffusion du SHD se heurte aussi à des obstacles, largement liés à des interrogations sur l'usage de données aussi massives, leur utilité clinique, leur transmission au patient. La compréhension et la traduction de très nombreuses données en informations mobilisables dans la pratique clinique est un premier défi pour les praticiens. Ils peuvent choisir ou pas de limiter la liste des variants à examiner, et décider également de transmettre ou pas l'intégralité des résultats obtenus au patient.

La communication des résultats d'un test génétique se heurte à des difficultés générales : les patients ont des connaissances souvent limitées en génétique qui pénalisent la compréhension des résultats transmis. La dimension génétique d'un diagnostic est en soi complexe pour un non spécialiste. Certains résultats déterminent avec certitude l'origine génétique de la pathologie, d'autres, les résultats incertains, n'en donnent qu'une présomption, les résultats concernent le patient mais aussi sa parenté ou les enfants à naître. En complément de ces difficultés générales, la communication des résultats issus d'un séquençage de l'ensemble du génome a des enjeux spécifiques qui rendent encore plus difficile la délimitation des informations qui seront transmises et impliquent une attention accrue dans l'accompagnement des patients (Ormond et al., 2010).

Hors SHD, les tests génétiques ne ciblent que les gènes *a priori* liés aux diagnostics envisagés, sélectionnés sur la base de preuves scientifiques avérées ou de présomptions fortes du généticien quant aux gènes à incriminer. Ils permettent donc d'apporter au patient une réponse sur la dimension génétique de la pathologie pour laquelle le test a été prescrit et quasi exclusivement pour elle. Avec le SHD, les potentialités de résultats dits non sollicités sont considérablement augmentées. Ces résultats non sollicités portent sur des variants prédisposant le patient à d'autres pathologies qui se déclareront ou pourraient se déclarer dans le futur, ou chez ses enfants vivants ou à naître. Ces pathologies peuvent être curables ou incurables, gérables ou pas par des comportements préventifs. A titre d'exemple, sans l'avoir explicitement recherché les résultats indiqueront avec certitude la survenue prochaine de pathologie comme la maladie Huntington ou montreront un risque élevé de maladies cardiovasculaires, de diabète, de certains cancers (Green et al., 2013).

La présence de résultats non sollicités ne s'observe aujourd'hui que dans une proportion assez faible de démarches diagnostiques mobilisant un SHD, on peut estimer que 5 % de ces démarches seraient concernées. Toutefois les interrogations que ces résultats soulèvent pour les praticiens sont majeures (Parker, 2008). Elles obligent à réexaminer la problématique déjà difficile de l'accès du patient aux résultats d'un test génétique diagnostique. Que la technologie existe, soit performante, qu'elle soit financièrement acceptable, qu'elle fournisse au généticien un champ d'informations prometteur n'impliquent pas forcément que tous les résultats possibles soient communiqués au patient ni même qu'ils soient recherchés.

Le consentement éclairé du patient est une règle de droit pour pratiquer un test. La singularité des tests génétiques, et beaucoup plus encore des tests par SHD, fait que ce consentement devrait non seulement porter sur la décision de faire le test mais aussi sur les résultats qui seront recherchés et/ou communiqués au patient. Le patient peut vouloir ne connaître que la dimension génétique d'une pathologie prédéfinie ou, à l'extrême inverse, toutes ses prédispositions, même incertaines, et à toutes les pathologies possibles.

L'objectif d'une décision autonome prise par un patient bien informé se heurte ici à la complexité des résultats potentiels : difficulté de la notion de prédisposition génétique, étendue non prévisible des pathologies avec prédisposition, dimension des conséquences possibles, conséquences différées ou pas dans le temps, pour le patient comme sa parenté, caractère évolutif des résultats en raison de l'évolution rapide des connaissances. Le rôle du praticien, généticien ou conseiller en génomique, qui va informer le patient peut alors être prépondérant. La manière d'accompagner le patient fait débat chez les professionnels à la recherche d'une procédure opérante et respectueuse pour ces consentements (Berg et al., 2011 ; Thorogood et al., 2012 ; Yu et al., 2014).

L'objectif d'une procédure générique n'est peut-être pas tenable, les informations à donner au patient pour son consentement peuvent en effet dépendre du contexte et de l'arbitrage circonstancié que le praticien fait entre son devoir d'informer et de celui de ne pas nuire (Rigter et al., 2013). Les divergences possibles entre les perceptions des praticiens et des patients sur les résultats à rendre sont de ce point de vue nombreuses, elles renvoient non seulement à une différence objective de connaissance et de compréhension des résultats et de leurs conséquences, mais aussi à une appréciation différente de la valeur de l'information médicale. Si les généticiens valorisent souvent l'utilité clinique (Regier et al., 2009 ; Berg et al., 2011 ; Sweeny et al., 2014, Turbitt et al., 2014), plusieurs études (Townsend et al., 2012 ; Facio et al., 2013) montrent que les patients valorisent positivement et en soi toute information. Un écart est assez systématiquement montré entre les préférences des professionnels de santé et celles des patients quant aux caractéristiques enviées d'un test et des informations qu'il délivre (Payne et al., 2011 ; Townsend et al., 2012 ; Levenseller et al., 2014 ; Severin et al., 2015). Ces divergences potentielles devraient être intégrées par les professionnels de santé, lorsqu'ils expliquent les résultats possibles des tests, lorsqu'ils accompagnent les patients vers leur décision d'accès aux tests et à leurs résultats. Les

procédures mises en place pour le consentement éclairé permettront d'autant plus l'expression des patients que leur élaboration sera fondée sur leurs propres attentes.

Ces dernières années des recherches ont permis de mieux connaître les préférences des patients face aux résultats des tests génétiques. Elles relèvent soit d'approches qualitatives (entretiens, focus groupes), soit d'approches plus quantitatives (enquêtes par questionnaire dont quelques approches utilisant la méthode des choix discrets). Elles fournissent des valeurs moyennes sur l'attitude face aux tests génétiques en population générale (Hennemann et al., 2013) ou pour certains types de patients : femmes enceintes (Ormond et al., 2009), patients avec différents niveaux de risque (Bränström et al., 2012), parents en attente de diagnostic pour leur enfant (Townsend et al., 2012)). Les conclusions de ces recherches font apparaître une attitude générale favorable aux tests génétiques, des résultats attendus positivement et la revendication d'être pleinement acteur dans les choix d'accès aux tests ou aux résultats.

Dans les recherches qui s'intéressent à des tests par SHD, l'attention est souvent focalisée sur la décision d'accéder aux résultats non sollicités, en distinguant le choix des patients selon les pathologies détectées (Neumann et al., 2012), leur sévérité ou la possibilité de les traiter (Regier et al., 2015). Ces études montrent très systématiquement une nette majorité en faveur de la diffusion des résultats non sollicités. Lorsque les données non sollicitées correspondent à des pathologies incurables, ce pourcentage baisse mais la majorité des patients souhaite la plupart du temps être malgré tout informée (Shahmirzadi et al., 2013 ; Fernandez et al., 2014 ; Fernandez et al., 2015 ; Gray et al., 2016).

Les commentaires des résultats de ces études mettent souvent en avant l'hétérogénéité des attitudes et des préférences face aux tests génétiques et à la communication de leurs résultats. Wang et al. (2004) concluent que tous les individus ne souhaitent pas la même information et préconisent que les différences individuelles face à l'information génétique soient une priorité pour les recherches à venir. Hall et al. (2006) montrent qu'il y a une forte variabilité dans la valorisation par les patients des différentes caractéristiques d'un test et que cette variabilité n'est pas liée à des différences en termes de risque ni à des différences culturelles ou sociodémographiques. L'existence de différents types d'attitude face à l'information génétique et la nécessité d'intégrer cette diversité dans les procédures pour le consentement éclairé sont aussi évoquées par Ormond et al. (2009). Regier et al. (2009), en analysant la fonction d'utilité des patients, montrent que la valeur de l'accès au test a une distribution très dispersée, indiquant une réelle hétérogénéité dans cette valorisation. Si en moyenne l'accès est valorisé positivement, pour 13 et 15 % des individus l'information génétique est, bien au contraire, associée à une désutilité (les deux valeurs renvoient à deux méthodes d'estimation). Enfin, Clift et al. (2015) au terme de 55 entretiens qualitatifs concluent également sur la diversité des points de vue quant aux données non sollicitées, ainsi que sur le rejet par les patients d'une règle générale pour définir l'accès aux différents résultats : le choix des résultats communiqués devrait relever d'une approche centrée sur le patient.

L'objectif premier de cet article est d'avancer sur cette hypothèse d'hétérogénéité des préférences vis-à-vis de la communication des résultats des tests en complétant son statut de conclusion de travaux qualitatifs par une approche quantitative permettant de la tester. La question d'une procédure de consentement unique ou adaptée pourrait alors être mieux argumentée. Un objectif secondaire de notre étude est d'aborder les préférences des patients sur une palette plus large de caractéristiques des tests. Si l'accès aux différents résultats du test est évidemment à intégrer, l'environnement de la décision d'accéder ou pas peut aussi modifier la satisfaction des patients. Nous avons donc étudié les préférences et l'hétérogénéité des préférences non seulement quant aux résultats incertains et fortuits mais aussi, de façon plus originale, quand à l'accompagnement offert au patient et au processus de prise de décision.

Pour analyser les préférences et leur hétérogénéité, nous avons utilisé la méthode des choix discrets (MCD). La MCD est aujourd'hui largement utilisée pour révéler et mesurer les préférences, tout particulièrement en économie de la santé (Clark et al., 2014). Cette méthode a déjà été appliquée aux préférences face aux tests génétiques. Elle a été utilisée en population générale pour évaluer les préférences face à un nouveau test pharmacogénétique (Herbild et al., 2009), ou pour évaluer la disposition à payer de familles d'enfants malades pour un nouveau test diagnostique (Regier et al., 2009). Elle a aussi permis de comparer les conditions d'accès aux tests génétiques selon les points de vue des patients ou des professionnels de santé (Bishop et al., 2004 ; Payne et al., 2011). Toutefois, à notre connaissance, la MCD ou plus généralement aucune méthode quantifiant les préférences n'ont jamais été appliquées au SHD ni aux modalités d'accès aux résultats de ces tests. La mesure de l'hétérogénéité des souhaits des patients face à cette nouvelle technologie est de ce fait un champ encore inexploré.

La MCD consiste à soumettre au choix de répondants différents scénarios décrivant de façon hypothétique les configurations possibles d'un bien ou d'un service. Chaque scénario décrit le bien par les niveaux ou les caractéristiques d'un ensemble d'attributs prédéfinis. En prenant appui sur deux approches théoriques de l'utilité : la théorie de la valeur de Lancaster (Lancaster, 1966) et les modèles d'utilité aléatoire (McFadden, 1974), il est alors possible, en observant les choix des répondants, de connaître et de valoriser l'impact de la valeur d'un attribut sur leur niveau de bien-être.

Dans notre étude, chaque scénario est associé à un test hypothétique décrit par les caractéristiques des résultats communiqués, de l'accompagnement offert et de l'identité de celui qui définit l'accès aux résultats et par le coût du test. Nos répondants sont les parents d'enfants atteints d'anomalie du développement et/ou de déficience intellectuelle et qui pourraient bénéficier du SHD s'il était proposé en routine diagnostique. Les préférences que nous étudions sont donc des préférences face au SHD avant une réelle entrée dans le protocole diagnostique par SHD.

Parmi les méthodes d'analyse de données issues d'une expérience de choix discret, le logit conditionnel est la méthode la plus courante mais elle est fondée sur des hypothèses fortes sur les termes aléatoires, et surtout, compte tenu de notre objectif, elle ne permet pas d'étudier l'hétérogénéité des préférences.

Nous avons pour cela choisi d'utiliser le modèle à classes latentes (MCL) plutôt que le Logit mixte qui serait une autre modélisation possible. Le Logit mixte permettrait d'appréhender l'hétérogénéité relativement à chaque attribut alors que le MCL va nous permettre d'investiguer l'hétérogénéité des préférences entre des sous-groupes de patients (Greene et Hensher, 2003 ; Hole, 2008) et de savoir ainsi à quelles différentes attentes devraient répondre les modalités de diffusion des résultats possibles d'un test par SHD.

## 2. Méthodologie de l'étude

La MCD a bénéficié ces dernières années de nombreuses avancées qui précisent les différentes étapes constitutives de cette méthode : choix des attributs décrivant le bien, choix des valeurs envisagées pour chaque attribut, construction et passation du questionnaire, analyse économétrique. Chacune de ces étapes a été franchie en prenant appui sur les recommandations de bonne pratique les plus récentes : Biran and Dolan (2004), Louvière and Lancsar (2009), Bridges et al. (2011), Johnson et al. (2013), Hauber et al. (2016).

### *2.1 Attributs et valeurs des attributs de la communication des résultats*

Un test génétique diagnostique par SHD peut permettre d'identifier des variants pathogènes pour le diagnostic d'une maladie génétique, suspectée au regard de signes cliniques et des premiers examens. Pour certains variants l'association avec la pathologie sera certaine, le généticien pourra alors diagnostiquer la présence ou l'absence de la maladie mendélienne recherchée. La communication d'un tel résultat ne fait pas question, il est l'objectif évident du test, le généticien peut ici transmettre un diagnostic clair qui répond forcément aux attentes des patients qui ont accepté le test.

D'autres contenus ou caractéristiques des résultats communiqués peuvent pas contre faire débat, ils vont être plus ou moins voulus, valorisés par les patients ou par certains d'entre eux. Ce sont ces contenus ou caractéristiques que vont décrire les valeurs des attributs soumis au choix des répondants lors de l'enquête.

Le choix des attributs et de leurs valeurs est aujourd'hui reconnu comme une étape cruciale pour la validité d'une étude de choix discret (Louvière and Lancsar, 2009 ; Coast et al., 2012; Kløjgaard et al., 2012). Ils ont été ici déterminés et validés dans un processus en quatre temps décrit en détail dans Pélissier et al. (2016).

Une revue de la littérature sur le SHD, sur les préférences des patients face aux résultats des dépistages et des diagnostics génétiques a abouti à une première liste d'attributs et de leurs valeurs possibles. Deux focus groupes rassemblant des généticiens, le psychologue et l'assistante sociale du service de génétique du CHU de Dijon ont permis d'avoir des informations sur les attitudes des parents dont un enfant est suivi dans le service, des retours sur les résultats de la revue de littérature et sur la première liste des attributs

et de leurs valeurs. Un pré-test a été réalisé auprès de 15 familles, il a confirmé la pertinence des attributs et de leurs valeurs et permis d'améliorer les formulations dans le questionnaire. Enfin, une réunion de travail en présence de toutes les équipes parties prenantes au projet (généticistes, personnel paramédical, économistes de la santé et associations de patients atteints de maladies rares) a validé la version finale du questionnaire et précisé le déroulement opérationnel de l'enquête dans les services de génétique des hôpitaux de Dijon et de Lyon.

Les valeurs des six attributs sont listées dans le Tableau 1 (en annexe) et précisées ci-dessous.

*Résultats incertains* : les résultats incertains font référence à des mutations génétiques mises en évidence par le SHD, liés à la pathologie pour laquelle le test a été prescrit, mais pour lesquelles le généticien a seulement des présomptions fondées sur son expérience et ses connaissances et non des certitudes étayées par des preuves scientifiques. Les niveaux choisis pour cet attribut renvoient aux deux pratiques existantes parmi les généticiens : ne révéler aucun résultat incertain ou ne révéler que ceux qui sont jugés les plus probables étant donnée l'expérience du généticien. Le niveau d'attribut « tous les résultats incertains » est aussi proposé afin de connaître les préférences des individus au-delà de la pratique médicale actuelle.

*Résultats non sollicités* : les résultats non sollicités font référence à la mise en évidence par le SHD de mutations génétiques qui causent ou vont causer d'autres pathologies que celle pour laquelle le test est prescrit. En raison de leur caractère génétique, ces mutations peuvent concerner l'individu et être aussi présente dans le génome de son entourage familial. Les résultats non sollicités posent aujourd'hui de nombreuses questions aux généticiens étant donné le panel large d'éventualités qu'ils recouvrent : de pathologies dont la déclaration est probable mais pas certaine et qui sont curables ou pour lesquelles il existe des actions préventives, à des pathologies dont la survenue est certaine et qui sont incurables ou sans moyen de prévention à l'heure actuelle (van El et al., 2013). Les niveaux de cet attribut ont été définis à partir des recommandations de l'agence américaine de génétique (Green et al., 2013) et les conclusions de Townsend et al. (2012). La littérature et la pratique clinique des généticiens privilégient de communiquer les résultats pour un ensemble de pathologies, prédéfinies dans des recommandations, et pour lesquelles il existe des actions curatives ou préventives pour l'individu et/ou son entourage (Dorshner et al., 2013 ; Green et al., 2013 ; van El et al., 2013). En plus de cette modalité pour la diffusion des résultats non sollicités qui est plutôt issue des pratiques professionnelles, nous proposons aux répondants la communication de tous les résultats fortuits ou *a contrario* d'aucun.

*Réanalyse* : les résultats issus du SHD sont interprétés et validés à un instant du temps. Néanmoins, avec le développement de cette technologie, le champ des connaissances médicales évolue de façon très rapide, une relecture future des résultats du test peut conduire à une modification de l'interprétation initiale de tous les types de résultats (certains, douteux et fortuits). En conservant les résultats du test, une relecture peut donc être faite dans le futur de façon automatiquement ou à la demande du patient. Les résultats pourraient à l'inverse ne pas être conservés et donc jamais réexaminés.

*Décision* : l'identité de la personne qui décide ou non de communiquer les résultats incertains et/ou fortuits fait débat. Nous avons choisi trois possibilités qui illustrent ce débat : le généticien seul après échange avec son patient, un comité d'éthique après présentation du dossier du patient par son généticien, ou le patient, préalablement informé par son généticien.

*Accompagnement* : le délai d'obtention des résultats issus du SHD peut-être long (entre 4 et 18 mois) et l'attente particulièrement difficile pour les patients. Dans ce contexte, un accompagnement peut être proposé au patient, sous la forme d'un rendez-vous avec le généticien, avec le psychologue du service, avec une infirmière ou dans le cadre de réunions d'information et d'échanges, organisées par le centre de génétique et rassemblant des parents en attente de résultats. Actuellement, les centres de génétique des CHU de Dijon et de Lyon proposent déjà, dans cet objectif, des consultations avec une psychologue.

*Coût*: Le coût à la charge du patient constitue le dernier attribut. Il permet d'appréhender la sensibilité des familles à un paiement hypothétique. La borne supérieure est une approximation du coût du test actuellement supporté par les centres de génétique mais non facturé aux patients. La borne inférieure est la quasi-gratuité du test, reflétant la situation actuelle.

## 2.2 Plan d'expérience

La MCD nécessite de combiner les différentes valeurs des attributs pour construire les scénarios entre lesquels les répondants devront choisir. Un plan d'expérience orthogonal intégrant les effets principaux a été conduit avec le logiciel Ngene (ChoiceMetrics Pty Ltd, New South Wales, Australia). Il a permis d'aboutir à 36 choix, chacun entre deux scénarios possibles. Afin de limiter le nombre de choix proposés à chaque répondant, les 36 choix ont été répartis aléatoirement dans six versions du questionnaire (chacune contenant donc six choix). L'ordre de présentation des choix a été généré aléatoirement. Pour chaque choix, le répondant se voit proposer deux configurations possibles - appelées Test A et Test B et caractérisées par les valeurs prises par les différents attributs (voir un exemple de choix Figure 1).

Nous n'avons pas donné aux répondants la possibilité de ne pas choisir avec l'inclusion d'un *opt-out*. La première raison est que les répondants, supposés avoir accepté un test génétique, doivent forcément faire ces choix (ou peuvent comme dans l'attribut *Décision* les confier à d'autres). La deuxième raison est que la présence d'un *opt-out* n'induit que de petites différences dans les estimations (Fiebig et al., 2005), alors que le choix forcé peut conduire à des réponses plus réfléchies et à des données de meilleure qualité (Veldwijk et al., 2014). Par ailleurs, les modalités de l'enquête qui vont être décrites dans le point suivant ont été conçues pour faciliter les choix des répondants.

Choix n°1

**Vous êtes dans un hôpital qui offre le test A et le test B,  
lequel choisissez-vous ?**

	TEST A	TEST B
Résultats incertains	Aucun	Tous
Résultats fortuits	Actions possibles	Aucun
Ré-analyse des examens	Jamais	À ma demande
Qui décide des résultats incertains et fortuits	Un comité d'éthique	Mon généticien
Accompagnement	RDV avec le Généticien	Réunions avec d'autres familles
Le test vous est facturé	600 euros	900 euros

Je choisis le test (cocher la case correspondante) :

**A**

**B**

**Fig. 1** Exemple de choix proposé

### 2.3 L'enquête

L'enquête s'est déroulée de février à décembre 2015 dans les centres de génétique des CHU de Lyon et de Dijon. Les répondants sont les parents (seuls ou en couple) de patients atteints d'anomalies du développement sans diagnostic étiologique, qui pourraient bénéficier du SHD avec sa mise en place en routine diagnostique et s'exprimant aisément en langue française. Les parents répondant à ces critères d'inclusion sont informés par le généticien et par une note d'information validée par le Comité de Protection des Patients du CHU de Dijon, de la possibilité de participer à l'étude à la fin de leur consultation de génétique. Les parents qui acceptent de répondre à l'enquête rejoignent alors une enquêtrice, externe au CHU et formée à la passation d'entretiens et à la MCD. La passation se fait en dehors de la présence de toute autre personne.

Avant que les répondants ne fassent leur choix, l'enquêtrice leur présente un guide d'entretien. Ce guide a été élaboré avec l'appui des focus groupes ayant contribué à la sélection des attributs et de leurs niveaux. Il explicite le contexte et l'objectif de l'étude, détaille le sens des attributs et de leurs niveaux et présente un exemple de choix. Une fiche résumant le contenu des attributs et de leurs niveaux reste à disposition des répondants tout au long de la passation. Le répondant remplit ensuite le questionnaire papier de façon parfaitement autonome. L'ensemble de l'entrevue avec l'enquêtrice, y compris la passation, dure environ vingt minutes.

Le questionnaire « parent » a deux parties. La première est constituée des six paires de scénarios soumises au choix du répondant. La deuxième permet au répondant de préciser sa perception de l'enquête, son niveau de connaissance en génétique et de renseigner quelques variables clés sur sa situation socioéconomique (âge, situation familiale, niveau d'études et de revenu)

En parallèle, un questionnaire, complété par le généticien, caractérise le contexte médical du patient notamment le nombre de tests génétiques déjà réalisés et la date du début de la prise en charge dans le

service. Ces éléments sont pris comme variables proxy de l'expérience des familles de la génétique et de l'intensité de leur attente diagnostique.

## 2.4 Modélisation économétrique

La méthode des choix discrets repose sur un modèle d'utilité aléatoire, le niveau d'utilité associé à un scénario dépend pour sa partie déterministe des valeurs données dans ce scénario aux différents attributs. En supposant une fonction d'utilité linéaire :

$U_{ijs} = \beta' X_{ijs} + \varepsilon_{ijs}$  (1) où  $U_{ijs}$  est le niveau d'utilité de l'individu  $i$  pour le scénario  $j$  dans le  $s$ -ième choix proposé (ici  $j=1, 2$  ;  $s = 1, \dots, 6$ ),  $X_{ijs}$  est le vecteur des valeurs des attributs dans le scénario  $j$ ,  $\beta$  un vecteur de paramètres liant valeurs des attributs et niveau d'utilité et  $\varepsilon_{ijs}$  la composante aléatoire de l'utilité.

A chaque choix entre deux scénarios, le répondant choisira celui qui a l'utilité la plus grande.

Pour construire le vecteur  $X$  décrivant les valeurs des attributs, toutes les variables sauf le coût ont été introduites sous formes de variables muettes (les niveaux de référence sont indiqués dans le tableau  $X$ ). Lorsque les attributs sont des variables qualitatives, leur introduction en *effect-coding* est souvent recommandée pour une meilleure interprétation des effets, notamment ceux associées aux niveaux de référence (Bech et GyrdHansen, 2005, Hensher et al. 2015). Toutefois Daly et al (2016) montrent que *effect-coding* et variables muettes permettent d'obtenir la même information. Leur travail réprecise aussi la manière dont les coefficients doivent être commentés : par rapport à la valeur de référence pour les variables muettes, en référence à l'ensemble des autres valeurs possibles de l'attribut pour l'*effect-coding*. En choisissant comme valeur de référence les pratiques les plus évidentes ou les plus habituelles, le codage en variables muettes, sans donc modifier la nature des résultats, donne ici des commentaires plus immédiatement pertinents.

En nous basant sur le critère d'information d'Akaike et le critère d'information bayésien, nous avons comparé la qualité de différentes spécifications. La linéarité de l'attribut monétaire a notamment été testée à travers différentes modélisation. La variable a été introduite sous la forme de variables muettes et la non-linéarité du coût a ainsi été mise en évidence : la probabilité de choisir le test augmente avec le coût du test, mais de façon décroissante. Un terme au carré a donc été introduit dans le modèle estimé, en complément du coût en niveau.

Nous avons estimé les préférences avec deux modélisations, un logit conditionnel (LC) et un modèle à classes latentes (MCL). Le logit conditionnel suppose que les erreurs soient indépendantes et identiquement distribuées selon une loi de Gumbel (distribution à valeur extrême de type I). Afin de tenir compte de la présence de choix répétés pour chaque individu (Cameron et Trivedi, 2009 : p. 493), nous avons intégré une corrélation intra-individuelle pour ces choix, tout en gardant une indépendance inter-

individu (*cluster option* dans le logiciel Stata). Dans l'expression (1), le vecteur  $\beta$  est identique pour tous les individus, il traduit l'impact moyen dans l'échantillon de la valeur de l'attribut. Le modèle s'écrit

$$\begin{aligned}
 U_{ijs} = & \beta_1 + \beta_2 \text{Résultats incertains (les plus probables)}_{ijs} + \beta_3 \text{Résultats incertains (tous)}_{ijs} \\
 & + \beta_4 \text{Résultats non sollicités (actions possibles)}_{ijs} \\
 & + \beta_5 \text{Résultats non sollicités (tous)}_{ijs} \\
 & + \beta_5 \text{Analyse (automatique)}_{ijs} \\
 & + \beta_6 \text{Analyse (à ma demande)}_{ijs} + \beta_7 \text{Decision (moi seul)}_{ijs} \\
 & + \beta_8 \text{Decision (un comité d'éthique)}_{ijs} + \beta_9 \text{Accompagnement (psychologue)}_{ijs} \\
 & + \beta_{10} \text{Accompagnement (infirmière)}_{ijs} + \beta_{11} \text{Accompagnement (réunions)}_{ijs} \\
 & + \beta_{12} \text{cost}_{ijs} + \beta_{13} \text{cost}^2_{ijs} + \varepsilon_{ijs}
 \end{aligned}$$

$U_{ijs}$  est la satisfaction retirée par l'individu  $i$  lorsqu'il choisit l'alternative  $j$  dans l'ensemble des choix  $s$ .

Le modèle à classes latentes permet de répartir l'échantillon en "classes" qui correspondent à des sous-groupes de répondants plus homogènes en termes de structure de préférences (Greene and Hensher, 2003). Il correspond donc à une certaine hypothèse d'hétérogénéité, non pas une hétérogénéité propre à chaque attribut mais une hétérogénéité entre sous-groupes de répondants. Un vecteur de coefficient  $\beta'_c$  est spécifique à chaque classe.

$$\begin{aligned}
 U_{ijs|c} = & \beta_{1|c} + \beta_{2|c} \text{Résultats incertains (les plus probables)}_{ijs|c} \\
 & + \beta_{3|c} \text{Résultats incertains (tous)}_{ijs|c} \\
 & + \beta_{4|c} \text{Résultats non sollicités (actions possibles)}_{ijs|c} \\
 & + \beta_{5|c} \text{Résultats non sollicités (tous)}_{ijs|c} \\
 & + \beta_{5|c} \text{Analyse (automatique)}_{ijs|c} \\
 & + \beta_{6|c} \text{Analyse (à ma demande)}_{ijs|c} + \beta_{7|c} \text{Decision (moi seul)}_{ijs|c} \\
 & + \beta_{8|c} \text{Decision (un comité d'éthique)}_{ijs|c} \\
 & + \beta_{9|c} \text{Accompagnement (psychologue)}_{ijs|c} \\
 & + \beta_{10|c} \text{Accompagnement (infirmière)}_{ijs|c} \\
 & + \beta_{11|c} \text{Accompagnement (réunions)}_{ijs|c} + \beta_{12|c} \text{cost}_{ijs|c} + \beta_{13|c} \text{cost}^2_{ijs|c}
 \end{aligned}$$

$U_{ijs|c}$  est la satisfaction retirée par l'individu  $i$ , qui appartient à la classe  $c$ , pour l'alternative  $j$  proposée dans l'ensemble de choix  $s$ .

Le nombre de classes pertinent du modèle peut être déterminé en comparant la qualité de l'ajustement selon ce nombre. Nous avons utilisé les valeurs de l'AIC du BIC et le taux de prédictions exactes pour choisir le nombre de classes. L'estimation du modèle d'utilité peut être complétée par un modèle expliquant la probabilité d'un individu d'appartenir à une des classes latentes. Les variables sociodémographiques, celles décrivant le niveau de connaissance en génétique ou le parcours antérieur du patient pourraient être liées à une structure particulière de préférences. A titre d'exemple le niveau d'éducation, via la compréhension des résultats possibles, le projet d'enfant, via l'importance de connaître les pathologies génétiquement transmissibles, ou l'antériorité dans la prise en charge, associée

à une très forte attente de résultats, pourraient générer des préférences différenciées pour les différents attributs.

Quelle que soit la méthode d'estimation, LC ou MCL, les coefficients du modèle mesure l'impact sur l'utilité du passage de l'attribut du niveau de référence à la valeur considérée. Cet impact sera avéré si le coefficient est significatif, statistiquement nul sinon. Passer de la valeur de référence à la valeur considérée fera croître la satisfaction des parents si le coefficient associé est positif, diminuer la satisfaction s'il est négatif.

Afin de connaître l'importance relative des attributs, nous avons calculé la part associée à chaque attribut dans la variation maximale de l'utilité (Determann 2016). Il s'agit pour chaque attribut de diviser la valeur absolue du coefficient le plus fort par la somme des valeurs absolues des coefficients les plus forts de chaque attribut (Hauber 2016). Plus la part d'un attribut est élevée, plus on pourra faire varier l'utilité en modifiant le niveau de cet attribut.

## 3. Les résultats

### 3.1 Caractéristiques des choix

513 répondants, soit 97 % de l'échantillon, ont complété l'intégralité des six choix qui leur ont été proposés dans leur questionnaire. Les six versions du questionnaire sont bien réparties parmi les questionnaires renseignés, l'ensemble des questions issues du plan d'expérience sont ainsi bien couvertes (version 1 (18,91 %), version 2 (15,20 %), version 3 (17,93 %), version 4 (18,52 %), version 5 (15,98 %), version 6 (13,45 %)). Les 15 répondants ayant complété moins de six choix ne sont pas pris en compte dans l'analyse. Au total, la base de données exploitée contient 6156 observations.

La présence de préférences dominantes, dues à la difficulté de choisir ou à des préférences lexicographiques (Scott, 2002), a été testée. En effet, dans ce cas, les choix ne relèvent plus d'un arbitrage entre les valeurs des attributs, les préférences ne peuvent plus être représentées par une fonction d'utilité multi-attribut (Lancsar and Louvière, 2006). La difficulté de choisir peut venir de la complexité des attributs, du nombre d'attributs à intégrer dans un choix, du nombre de choix successifs à faire dans un questionnaire. Cette difficulté a été maîtrisée au maximum à travers une attention importante à la formulation des attributs et de leurs valeurs et grâce au mode de passation fondé sur un accompagnement neutre mais aidant (Pélissier et al., 2016). En utilisant la méthodologie proposée par Scott (2002) et Payne et al. (2011), nous avons pu rejeter la présence de préférences lexicographiques pour les attributs « résultats incertains » et « résultats non sollicités » qui sont les attributs que les répondants identifient en fin de questionnaire comme les plus importants et pour l'attribut « coût » évalué au contraire comme le moins pris en compte.

### *3.2 Caractéristiques des répondants*

Parmi les 513 répondants, 48 % étaient pris en charge par le service de génétique du CHU de Lyon, 52 % par celui de Dijon. Les répondants sont en majorité de mères (65 %), avec un âge moyen de 37 ans (39 ans pour les pères). Leurs caractéristiques sont données en annexe dans le Tableau 5 (première colonne).

Si la présence des deux parents n'était pas une condition d'inclusion à l'étude, l'enquête a toutefois majoritairement interrogé les deux parents : 314 répondants sur 513, soit 157 couples de parents. Les répondants déclarent majoritairement vivre en couple (86 %) et la taille moyenne du ménage est de quatre individus. L'âge de l'enfant pour lequel la consultation est effectuée s'étend du fœtus décédé à l'adulte de 33 ans avec une moyenne s'élevant à sept ans et une médiane s'élevant à cinq ans. Les revenus mensuels des ménages déclarés par les répondants se répartissent de la façon suivante : <1500 € pour 21 % des répondants, compris dans l'intervalle [1500 € - 2500 €[, [2500 € - 3500 €[, [3500 € - 5000 €[ pour respectivement 32 %, 26 % et 17 % des répondants, et enfin pour >5000€ pour les 4 % restants. S'agissant du niveau d'études des répondants : 7 % n'ont pas été scolarisés ou ont quitté l'école sans diplôme à la sortie du collège, 30 % ont un niveau CAP/BEP, 22 % ont un niveau baccalauréat et 41 % ont un niveau enseignement supérieur (30 % : Bac+2/+3, 11 % : Bac+5 ou plus).

Un cinquième des répondants expriment avoir un projet d'enfant ou déclarent une grossesse en cours. La dimension « conseil génétique » pourrait revêtir une importance particulière pour ces individus en plus de la possibilité d'un diagnostic de la pathologie de leur enfant présent.

Une majorité de familles se trouvent dans un contexte d'attente diagnostique : i) plus de la moitié des répondants a déjà eu entre 1 et 3 tests prescrits, ii) la durée écoulée entre la première consultation dans le service de génétique et la consultation le jour de l'enquête s'étend de 0 pour les répondants venant consulter pour la première fois (23 répondants) à 30 années (1 répondant), avec une moyenne de 1,3 ans. Enfin, 73 % des répondants jugent leur niveau de connaissances en génétique faible ou très faible, et 21 % le jugent moyen. Par contre, les notions de résultats incertains et fortuits sont jugées majoritairement claires voire très claires (à plus de 70 % pour les deux notions), une fois qu'elles ont été présentées par les enquêtrices.

Les répondants ont majoritairement exprimé leur satisfaction vis-à-vis du déroulement de l'enquête : 47 % s'estiment « Plutôt satisfait » et 41 % « Très satisfait ». D'un point de vue qualitatif, les enquêtrices nous ont rapporté l'intérêt manifesté par les répondants pour l'étude et leur enthousiasme d'être ainsi consultés.

### *3.3 Refus et biais d'échantillonnage*

Selon les informations collectées par les enquêtrices, les refus de participer à l'étude sont principalement dus à un manque de temps exprimé par les familles pour participer à l'étude. Par ailleurs, un biais d'adressage est possible. En effet, les généticiens n'ont parfois pas proposé l'étude à des parents de

patients répondants pourtant aux critères d'inclusion étant donné l'état émotionnel de la personne suite à la consultation. Parfois aussi, les enquêtrices nous ont rapporté que les généticiens ont oublié de proposer l'étude. En tout, les refus et biais d'adressage comptent pour environ 20 % de la population qui aurait pu être interrogée.

### 3.4 Estimation des préférences et de leur hétérogénéité

Le Tableau 2, en annexe, présente les résultats de l'estimation par un logit conditionnel. La valeur du pseudo- $R^2$  (0,167) indique une spécification moyenne pour notre modèle, une bonne spécification correspondant à un pseudo- $R^2$  entre 0,2 et 0,4. Le test de Wald est très significatif, prouvant que l'hypothèse de nullité jointe des estimateurs est largement rejetée.

Les niveaux des attributs sont tous significatifs sauf l'accompagnement par un psychologue. Passer des niveaux de référence (aucun résultat incertain, aucun résultat non sollicité, aucune réanalyse, le généticien décide, accompagnement par le généticien, le test coûte 1€) aux autres valeurs des attributs modifie le bien-être des parents. Les attributs choisis et leurs valeurs sont donc bien opérants.

Pour les attributs *Résultats incertains*, *Résultats non sollicités* avoir des résultats est toujours préférable à ne pas en avoir, quelle que soit la nature des résultats communiqués. Pour les résultats incertains, passer d'aucun résultat aux résultats les plus probables fait plus croître l'utilité que de passer à tous les incertains. Les parents veulent connaître les résultats non sollicités dont la diffusion fait débat. Ils augmentent quasiment autant leur bien être accédant à tous les non sollicités qu'en accédant seulement aux résultats prédisant des pathologies curables ou sensibles à la prévention. La possibilité de réanalyser plus tard les données augmente elle aussi l'utilité des répondants et cela de façon un peu moins importante si la réanalyse est faite à la demande des parents par rapport à une réanalyse automatique. Le calcul de l'importance relative des attributs (RI) montre que ces trois attributs sont ceux dont les valeurs peuvent le plus contribuer à faire varier la satisfaction des répondants, avec dans par ordre d'importance décroissante résultats incertains, réanalyse puis résultats fortuits.

À l'inverse de ces trois attributs précédents, pour l'attribut « Décision », le niveau de référence (i.e. le généticien décide des résultats à rendre après échange avec le patient) améliore le bien-être des parents par rapport à une décision qui serait prise par le patient seul ou par un comité d'éthique. Bien qu'ils ne soient pas indifférents au périmètre des résultats qui leur seront donnés, les parents préfèrent que leur généticien décide, après un échange avec eux, ce qui leur sera ou pas communiqué. Ils préfèrent aussi que ce même généticien les accompagne dans l'attente et pour des échanges autour des résultats, un dialogue avec un infirmier ou avec d'autres familles les satisferait moins.

Enfin, l'attribut monétaire et son carré, tous deux significatifs à 10 %, sont respectivement positif et négatif indiquant que la relation entre utilité et coût est positive jusqu'à un certain seuil, négative ensuite. Le niveau du coût est l'élément qui contribue le moins à faire varier la satisfaction, il a la plus faible importance relative.

Pour une estimation des choix avec une modélisation à classes latentes, le meilleur modèle est un modèle à deux classes. L'arbitrage entre le classement de l'AIC et du BIC lorsqu'ils ne sont pas concordants est de privilégier le BIC notamment lorsqu'il s'agit de modéliser l'hétérogénéité (Fiebig et al., 2010 ; Li et al., 2014). Le troisième critère (le taux de prédictions correctes) va dans le même sens (Tableau 3 en annexe). Les répondants se répartissent de façon inégale entre les deux classes, à 77,2 % dans classe 1 et donc à 22,8 % dans la classe 2. Nous avons estimé la probabilité d'appartenir à une des deux classes, à partir des différentes caractéristiques individuelles décrites dans le Tableau 5 en annexe, et sous différentes formes, mais aucun facteur n'apparaît comme un déterminant significatif de l'appartenance à une classe.

Les résultats du modèle à classes latentes (Tableau 4 en annexe) font apparaître une structure des préférences nettement différenciée entre les deux classes.

Pour la classe 1 la significativité et les signes des coefficients des valeurs des attributs sont semblables à ceux estimés par un logit conditionnel : les préférences des répondants de cette classe sont identiques à celles qui apparaissent quand on considère les préférences moyennes de l'ensemble de l'échantillon. La seule différence notable avec les préférences obtenues par le logit conditionnel est ici que le coût et le coût au carré du test ne sont plus significatifs. Pour l'importance relative des attributs et par rapport au logit conditionnel, les trois attributs les plus opérants restent les mêmes (résultats incertains, résultats fortuits, ré-analyse), leur classement diverge toutefois. Les résultats fortuits sont maintenant l'attribut dont la valeur fait le plus varier l'utilité, et non plus les résultats incertains comme dans le logit conditionnel.

Les parents qui appartiennent à la classe 2 ont des préférences assez différentes des préférences moyennes de l'échantillon (obtenues avec le logit conditionnel) et des préférences des parents de classe 1. Ces différences portent sur le signe ou significativité de certains coefficients et sur l'importance relative des attributs. Si comme dans la classe 1, les résultats fortuits ont l'importance relative la plus forte, ils ont un impact sur l'utilité complètement opposé puisque la satisfaction des parents de la classe 2 diminue lorsqu'ils ont connaissance de résultats fortuits. Le coût du test devient un attribut significatif, il est valorisé positivement jusqu'à un certain seuil. A l'inverse la possibilité de réanalyser ou pas les résultats est une caractéristique non significative pour les parents de la classe 2. La nature de l'accompagnement et l'identité du décideur ont les mêmes signes et sont significatifs dans les deux classes, mais ces attributs ont une importance relative plus forte dans la classe 2, ils ont les rangs 2 et 3 (ils avaient les rangs 4 et 5 dans la classe 1).

## 4. Discussion

Ces premiers résultats issus de cette expérience de choix discret montrent nettement l'apport de cette méthode pour mieux appréhender les attentes des familles face aux résultats du SHD et l'intérêt à intégrer l'hétérogénéité de ces attentes dans l'analyse.

Si l'on s'intéresse aux préférences moyennes ou aux préférences de la classe la plus nombreuse (la classe 1), ces parents d'enfants malades préféreraient, de façon générale, pouvoir accéder à la totalité des résultats, qu'ils soient incertains ou non sollicités. Nous confirmons là un résultat déjà obtenu en général pour les tests génétiques (Townsend et al., 2012) et dans des approches, jusque-là seulement qualitatives pour le SHD (Kleiderman et al. 2013) : la préférence en moyenne des patients va vers l'accès à plus d'information quelle qu'elle soit. Ce souhait peut être contraire à la position de certains praticiens qui craignent que la communication de résultats sur lesquels ils auraient à revenir ou qui montreraient une prédisposition à une pathologie grave soit une source de mal-être et d'angoisse pour leurs patients et potentiellement leurs apparentés. On peut évidemment argumenter d'un écart de compréhension entre patient et médecins experts sur les implications futures de ces résultats, mais on peut aussi admettre qu'il puisse s'agir d'un souhait réfléchi de la part des patients. Demander le maximum d'informations serait notamment une façon de ne pas restreindre les recherches de maladies, de maximiser le champs des possibles et donc d'obtenir des informations même si *a priori* comme *a posteriori* celles-ci ne semblent pas nécessairement actionnables. Dans des enquêtes qualitatives les patients valorisent ces informations, pourtant difficiles, notamment pour les décisions et les nouveaux comportements qu'elles leur permettront d'adopter (Kleiderman et al., 2013).

L'hypothèse de départ, issue de conclusions d'études qualitatives, l'hétérogénéité des préférences face à la communication des résultats du SHD, a pu être confortée et quantifiée avec nos résultats. Elle est, rappelons-le, liée au débat sur le contenu du consentement éclairé, générique ou à adapter au SHD. En considérant des préférences moyennes, telle que les dessine l'estimation par le logit conditionnel, accepter de faire le test peut inclure accepter que tous les résultats soient recherchés, que les données collectées soient réanalysables, que le généticien puisse, au final, décider ce qui sera communiqué ou pas. La procédure ne semble pas devoir être plus précise, puisque tous ces éléments sont apparemment souhaités par tous les patients. A l'inverse, l'estimation par le modèle à classes latentes laisse apparaître deux profils très différenciés qui impliqueraient, pour permettre de respecter les souhaits des patients, qu'ils puissent préciser leur consentement sur chaque catégorie de résultats. L'analyse du profil de préférences de la classe 2 montre des parents ne souhaitant accéder qu'aux résultats liés à la pathologie pour laquelle le test a été prescrit : les résultats certains qui seront nécessairement transmis et les résultats incertains, surtout s'ils sont probables. Ces parents ne souhaitent pas que des résultats non sollicités leur soient communiqués, et c'est de la première importance pour leur bien-être. Ils n'ont pas d'opposition à ce que les résultats soient réanalysés mais cela n'est pas un plus pour eux. Ces parents semblent s'inscrire dans une démarche que l'on peut nommer « démarche diagnostique ciblée » : un test maintenant, que l'on est prêt à payer jusqu'à un certain seuil, pour connaître les résultats certains ou probables liés à la pathologie dont on recherche un diagnostic. La classe 1 qui représente une large majorité de notre échantillon rassemble des parents plus demandeurs face au SHD et que l'on pourrait

situer dans une « démarche diagnostique prospective » : tous les résultats quelle que soit leur nature sont attendus, une réanalyse automatique est valorisée.

Les préférences des deux classes convergent cependant sur deux dimensions : qui prend la décision d'accès et de quel accompagnement bénéficier. Tous les parents souhaitent confier à leur généticien ces deux fonctions, marquant ainsi une réelle confiance dans les choix du praticien. Toutefois, en exploitant le rang des attributs, ils préféreraient les uns et les autres que soient respectés leur choix quand à l'accès aux résultats fortuits (rang 1) plutôt que laisser le généticien décider (rang 3 ou 5), dans l'éventualité où les choix iraient en sens contraire.

Avec deux profils aussi différents, on peut évidemment s'interroger sur les facteurs qui expliquent la probabilité d'appartenance à l'une ou l'autre classe. Nous n'avons pas pu trouver de déterminants statistiquement significatifs qui expliqueraient l'appartenance d'un parent à une des classes. On aurait pu faire l'hypothèse que les patients les plus instruits, les plus informés sur la génétique, ou ceux qui ont déjà une longue errance diagnostique, auraient des préférences particulières. Cela n'est pas vérifié ici, pas plus que dans certaines études qualitatives (Hall et al., 2006). L'existence de structures de préférences distinctes pourrait renvoyer non à des caractéristiques individuelles objectives mais à des attitudes, des opinions. Les parents de la classe 2 sont-ils plus averses au risque que ceux de la classe 1 ? Moins confiants dans les avancées de la science et/ou plus prudents face à l'utilisation de leurs données génétiques ? *A contrario*, les préférences exprimées par les répondants de la classe 1 pourraient-elles révéler une décision prise de patients recherchant plus d'autonomie à travers plus d'informations pour une décision pleinement partagée ?

La validité externe de nos résultats est à apprécier tout d'abord au regard de la représentativité de la population enquêtée. Les parents d'enfants atteints d'anomalies du développement sans diagnostic étiologique présentent sans doute des spécificités par rapports à des patients accédant au SHD pour eux-mêmes. En amont de l'entrée dans leur prise en charge par un service de génétique, ils ont souvent connu une errance diagnostique, d'autant plus fréquente que les anomalies du développement relèvent souvent de maladies rares. La communication de résultats incertains peut à ce titre être davantage valorisée, un début de réponse, même provisoire, serait déjà pour eux une avancée. Le statut parental des répondants et le pourcentage non négligeable de projet d'enfant en cours (pour environ 20 % des répondants) contribuent éventuellement aussi à une perception plus forte de l'intérêt des résultats non sollicités et de la réanalyse des données. Les informations qui en découlent seront d'importance pour les enfants présents et les enfants à naître. À ce titre, les préférences exprimées dans l'enquête devront être comparées à celle qu'on obtiendrait sur des patients en quête d'un diagnostic ou d'un dépistage pour eux-mêmes.

Les préférences mesurées sont, comme dans toutes les expériences de choix discret, des préférences déclarées face à des scénarios hypothétiques, en l'occurrence ici des tests avec SHD. Elles correspondent

bien à ce titre à la situation des parents signant, avant d'y accéder, un consentement pour un test SHD et la recherche des résultats. Les explications et les échanges avec l'enquêtrice sur le contenu des résultats incertains ou fortuits, sur la possibilité de réanalyser les données collectées donnaient au patient un niveau de connaissance approprié pour que ce « consentement hypothétique » soit éclairé. L'attribut coût a été valorisé dans le logit conditionnel et dans la classe 2. Afin qu'il n'y ait aucune ambiguïté et que les répondants n'y voient aucun projet immédiat d'une facturation de leur prise en charge en cours, cet argument avait été clairement présenté comme une parfaite hypothèse..

Dans cette première exploitation de notre enquête, nous avons abordé l'hétérogénéité des préférences à travers une modélisation à classes latentes qui suppose qu'il existe des groupes d'individus distincts quant à leur structure de préférences. Si nos résultats montrent déjà l'intérêt de cette prise en compte, cette première modélisation n'intègre que partiellement l'hétérogénéité des préférences. En effet, une autre source d'hétérogénéité est due à l'hétérogénéité de la variance des erreurs. Dans une procédure de choix discret certains individus sont moins affirmés que d'autres dans leurs préférences, trouvant les choix plus complexes la partie aléatoire de leur utilité sera plus grande. Cette hétérogénéité n'est pas à négliger dans notre projet d'étude, certains profils de patients pourraient avoir des choix plus erratiques et donc à avoir une variance d'erreur plus importante. La difficulté de choisir, d'arbitrer entre les attributs est en effet ici renforcée par la complexité des notions de résultats, incertains, non sollicités, et par les enjeux liés à la connaissance de tels résultats. Le MCL ne prenant pas en compte cette hétérogénéité dans la variance des erreurs, les coefficients obtenus pourraient être biaisés (Louviere et al., 2002). Notre analyse de l'hétérogénéité des préférences pourrait donc être poursuivie avec d'autres modélisations comme les modèles à classes latentes « scale adjusted » qui cherchent à intégrer les deux sortes d'hétérogénéité (Flynn et al., 2010 ; Davis et al., 2016).

Bien que nos résultats soient en partie liés au contexte de notre enquête et qu'ils puissent être encore développés, notre étude fournit des éléments mobilisables par les soignants dans leurs réflexions sur les prises en charge avec SHD. La diversité des attentes, ici des parents, plus généralement des patients devraient être intégrée dans l'accompagnement vers un consentement à la fois autonome et éclairé. Les attributs que nous avons choisis et que nos résultats valident montrent que plusieurs dimensions des résultats devraient être distinguées dans une procédure où le consentement porterait sur chacune d'elles (quels résultats incertains, quels résultats non sollicités, quelle conservation des données et quelle réanalyse).

## 5. Conclusion

Les parents des patients interrogés ont des préférences spécifiques pour les différentes dimensions des résultats que l'on peut obtenir avec un test diagnostique par SHD. Au-delà du diagnostic pour lequel le

test est prescrit et que tous attendent, deux profils de demande se dessinent face aux résultats incertains, non sollicités, futurs. Aborder l'hétérogénéité des préférences ne correspond pas seulement à des débats méthodologiques mais à des enjeux dans l'attention à porter aux patients face à l'avancée technologique que représente le SHD.

## Annexes

**Tableau 1** - Les attributs et leurs niveaux

Attributs	Niveaux, - valeurs
Résultats incertains	Aucun* Seuls les facteurs les plus probables Tous
Résultats non sollicités	Aucun* Actions (curative et/ou préventive) possible Tous
Réanalyse	Jamais* Automatiquement chaque année À ma demande
Décision	Moi seul Mon généticien* Un comité d'éthique
Accompagnement	Rdv avec le généticien* Rdv avec la psychologue Rdv avec l'infirmière Réunions avec d'autres familles
Coût	1€, 300€, 600€, 900€

Note : Le coût est une variable continue, tous les attributs sont en variables muettes, les valeurs de références sont marquées d'un astérisque.

**Tableau 2 - Logit conditionnel**

		Coefficient	SE	RI (rank)
<b>Test A</b>		0,0754*	-0,0431	
<b>Résultats incertains</b>	<i>Aucun</i>			
	Les plus probables	0,859***	-0,0669	26,96 % <b>(1)</b>
	Tous	0,776***	-0,0652	
<b>Résultats non sollicités</b>	<i>Aucun</i>			
	Actions possibles	0,665***	-0,065	24,06 % <b>(3)</b>
	Tous	0,690***	-0,067	
<b>Réanalyse</b>	<i>Jamais</i>			
	Automatique	0,720***	-0,0656	25,11 % <b>(2)</b>
	A ma demande	0,647***	-0,0585	
<b>Décision</b>	<i>Le généticien</i>			
	Moi-même	-0,276***	-0,0605	9,80 % <b>(4)</b>
	Un comité d'éthique	-0,281***	-0,0535	
<b>Accompagnement</b>	<i>RDV généticien</i>			
	RDV psychologue	-0,113	-0,0947	9,49 % <b>(5)</b>
	RDV infirmière	-0,224***	-0,0774	
	Réunions	-0,272***	-0,0746	
<b>Coût</b>		0,00514*	-0,00293	1,59 % <b>(6)</b>
<b>Coût<sup>2</sup></b>		-6,21e-05*	-3,29E-05	
<b>Model fit</b>				
Observations	6156	LL -1776,446	AIC	3580,892
Répondants	513	Wald chi2 (14) 425,64	CAIC	3594,892
Pseudo R2	0,1674	Prob>chi2 0	BIC	3675,044

Notes : \*\*\*, \*\*, \* identifie la significativité respectivement à 1 %, 5 % et 10 %. SE pour écarts-types. RI : importance relative de l'attribut (% de la variation de l'utilité, rank : classement de l'attribut). Sont présentés en italique les niveaux de référence pour les variables muettes.

**Tableau 3 - Choix du nombre de classes**

		LLF	AIC	CAIC	BIC	% de prédictions correctes
LC		-1776,446	3580,892	-	3675,044	
MCL	2	<b>-1729,591</b>	3517,183	<b>3669,151</b>	<b>3640,151</b>	<b>0,8816</b>
	3	-1720,523	3529,045	3759,617	3715,617	0,7618
	4	-1685,7739	<b>3489,5477</b>	3798,724	3739,724	0,8373
	5	-1684,45	3516,9	3904,68	3830,68	0,6979062
	6	-1663,0963	3504,1927	3970,5772	3881,5772	0,6519376

Note : LC pour logit conditionnel et MCL pour modèle à classes latentes. LLF pour Log-likelihood full model.

**Tableau 4 - Modèle à classes latentes**

		Classe 1 « Démarche diagnostique ciblée »			Classe 2 « Démarche diagnostique prospective »		
		$\beta$	SE	RI (rank)	$\beta$	SE	RI (rank)
Constante		0,0768	-0,0727		0,135	-0,109	
<b>Résultats incertains</b>	<i>aucun</i>						
	seuls les plus probables	1,130***	-0,107	27,52 % <b>(3)</b>	0,375**	-0,162	18,55 % <b>(4)</b>
	tous	1,133***	-0,106		0,194	-0,163	
<b>Résultats fortuits</b>	<i>aucun</i>						
	actions possibles	1,094***	-0,116	29,34 % <b>(1)</b>	-0,231	-0,192	23,29 % <b>(1)</b>
	tous	1,208***	-0,119		-0,471**	-0,218	
<b>Réanalyse</b>	<i>jamais</i>						
	Automatiquement (/an) à ma demande	1,197*** 0,945***	-0,109 -0,0998	29,07 % <b>(2)</b>	-0,255 0,0686	-0,192 -0,175	- -
<b>Décision</b>	<i>mon généticien</i>						
	moi seul	-0,243***	-0,0929	6,63 % <b>(5)</b>	-0,399**	-0,163	19,73 % <b>(3)</b>
	comité d'éthique	-0,273***	-0,0909		-0,395***	-0,151	
<b>Accompagnement</b>	<i>avec le généticien</i>						
	avec le psychologue	-0,000304	-0,166	7,43 % <b>(4)</b>	-0,292	-0,293	21,07 %
	avec l'infirmière réunions	-0,0463 -0,306***	-0,13 -0,118		-0,426** -0,426**	-0,212 -0,212	<b>(2)</b>
<b>Coût</b>	-0,00584	-0,00516		0,0300***	-0,00669	17,36 %	
<b>Coût<sup>2</sup></b>	7,33E-05	-5,90E-05	-	-0,000373***	-7,82E-05	<b>(5)</b>	
<b>Model fit</b>		Observations		6156	AIC		3517,183
		Répondants		513	CAIC		3669,151
		LL (model)		-1729,591	AIC3		-3546,182
		Pseudo R <sup>2</sup>		0,18896	BIC		3640,151

Notes : \*\*\*, \*\*, \* identifie la significativité respectivement à 1 %, 5 % et 10 %. SE : écarts-types. RI : importance relative de l'attribut (% de la variation de l'utilité, classement de l'attribut). Sont présentés en italique les niveaux de référence pour les variables muettes.

**Tableau 5 - Statistiques descriptives de l'échantillon et des classes**

Moyenne ou Part en %	Ensemble	Classe 1	Classe 2
Age	37,46	37,48	37,41
Age de l'enfant	7,00	7,16	6,49
Taille ménage	3,97	3,97	3,95
Mère	64,91	65,91	61,54
En couple	85,55	85,82	84,62
Revenu du foyer			
<1500 €	21,39	21,94	19,47
[1500 € - 2500 €]	32,48	32,14	33,63
[2500 € - 3500 €]	24,95	24,74	25,66
[3500 € - 5000 €]	17,23	16,84	18,58
>=5000 €	3,96	4,34	2,65
Niveau d'étude			
Non scolarise/primaire	2,37	2,54	1,75
College/Fin college	5,33	4,83	7,02
CAP/BEP	29,59	29,26	30,70
Bac/Gen/Pro/Techno	21,89	21,63	22,81
Bac+2/+3	29,59	31,04	24,56
Bac+5 et +	11,24	10,69	13,16
Grossesse/projet enfant	20,51	20,97	18,97
Connaissances en génétique			
Très faibles	30,99	30,81	31,62
Faibles	33,53	31,82	39,32
Moyennes	25,93	26,26	24,79
Bonnes	7,41	9,09	1,71
Très bonnes	2,14	2,02	2,56
Notion de RI			
Reste très floue	0,59	0,51	0,87
Encore floue	6,26	5,56	8,70
A peu près floue	19,57	18,94	21,74
Claire	46,18	45,45	48,70
Très claire	27,40	29,55	20,00
Notion de RF			
Reste très floue	1,17	0,76	2,61
Encore floue	5,68	5,30	6,96
A peu près floue	17,22	17,42	16,52
Claire	44,23	43,18	47,83
Très claire	31,70	33,33	26,09
Nombre de tests génétique			
Aucun	32,94	31,98	36,21
Entre 1 et 3	51,76	53,81	44,83
Entre 3 et 7	10,00	9,14	12,93
Entre 7 et 10	2,55	2,79	1,72
Plus de 10	2,55	2,28	3,45
Temps entre date enquête et 1ère consultation	1,30	1,38	1,06

## Bibliographie

- Ashley, E.A., Butte, A.J., Wheeler, M.T., et al. (2010). Clinical assessment incorporating a personal genome. *Lancet*, 375(9725), 1525-35.
- Augustovski, F., Beratarrechea, A., Irazola, V., et al. (2013). Patient preferences for biologic agents in rheumatoid arthritis: a discrete-choice experiment. *Value in Health*, 16(2), 385-93.
- Bech, M., Gyrd-Hansen, D. (2005). Effects coding in discrete choice experiments. *Health Economics*, 14(10), 1079-83.
- Berg, J.S., Khoury, M.J., and Evans, J.P. (2011). Deploying whole genome sequencing in clinical practice and public health: Meeting the challenge one bin at a time. *Genetics in Medicine*, 13 (6), 499-504.
- Biran, S., and Dolan, P. (2004). Discrete choice experiments in health economics. For better or for worse? *Eur J Health Econom*, 5(3), 199-202.
- Branstrom, R., Kasparian, N.A., Affleck, P., et al. (2012). Perceptions of genetic research and testing among members of families with an increased risk of malignant melanoma. *Eur J Cancer*, PMID 22726816.
- Bridges, J.F.P., Hauber, A.B., Marshall, D., et al. (2011). Conjoint analysis applications in health-a checklist: a report of the ISPOR Good Research Practices for Conjoint Analysis Task Force. *Value in Health*, 14, 403-13.
- Bishop, A.J., Marteau, T.M., Armstrong, D., Chitty, L.S., Longworth, L., Buxton, M.J., Berlin, C. (2004). Women and health care professionals' preferences for Down's Syndrome screening tests: a conjoint analysis study. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 111, 775-779.
- Cameron, A.C., and Trivedi, P.K. (2009). Microeconomics using Stata. Stata Press eds. 692p.
- Clark, M.D., Determann, D., Petrou, S., et al. (2014). Discrete choice experiments in health economics: a review of the literature. *Pharmacoeconomics*, 32, 883-902.
- Clift, K.E., Halverson C.M.E., Fiksdal A.S., et al. (2015). Patients' Views on Incidental Findings from Clinical Exome Sequencing. *Applied & Translational Genomics*, 4, 38-43.
- Coast, J., Al-Janabi, H., Sutton, E.J., Horrocks, S.A., Vosper, A.J., Swancutt, D.R., Flynn, T.N. (2012). Using qualitative methods for attribute development for discrete choice experiments: issues and recommendations. *Health Economics*, 21, 730-41.
- Davis, K. J., Burton, M., Kragt, M.E. (2016). Discrete choice models: scale heterogeneity and why it matters Working paper 1602, School of Agricultural and Resource Economics, University of Western Australia, Crawley, Australia.
- Determann D., Lambooi M.S., de Bekker-Grob E., Hayen A.P., Varkevisser M., Schut F.T., G. de Wit G.(2016). What health plans do people prefer? The trade-off between premium and provider choice. *Social Science & Medicine*, 165, 10-18.
- Dorschner M.O., Amendola, L.M., Turner, E.H., Robertson, P.D., et al. (2013). Actionable, pathogenic incidental findings in 1,000 participants' exomes. *Am J Hum Genet*, 93(4), 631-40.
- Facio, F.M', Eidem, H., Fisher, T., et al. (2013). Intentions to receive individual results from whole-genome sequencing among participants in the ClinSeq study. *Eur J Hum Genet*, 21(3), 261-5.

- Fernandez, C.V., Bouffet E., Malkin D., et al. (2014). Attitudes of Parents toward the Return of Targeted and Incidental Genomic Research Findings in Children. *Genet Med.*, 16(8), 633-40.
- Fernandez, C.V., O'Connell, C., Ferguson, M., et al. (2015). Stability of Attitudes to the Ethical Issues Raised by the Return of Incidental Genomic Research Findings in Children: A Follow-Up Study. *Public Health Genomics*, 18(5), 299-308.
- Fiebig, D., Louviere, J.J., Waldman, D. (2005). Contemporary issues in modelling discrete choice experimental data in health economics. Working paper, University of New South Wales.
- Flynn, T.N., Louviere, J.J., Peters, T.J., Coast J. (2010). Using discrete choice experiments to understand preferences for quality of life. Variance-scale heterogeneity matters. *Social Science & Medicine*, 70(12), 1957-65.
- Gray, S.W., Park, E.R., Najita, J., et al. (2016). Oncologists' and Cancer Patients' Views on Whole-Exome Sequencing and Incidental Findings: Results from The CanSeq Study. *Genet Med.* 18(10), 1011-9.
- Greene, W.H., Hensher, D.A. (2003): A latent class model for discrete choice analysis: contrasts with mixed logit. *Transport Res B-Meth* 37(8), 681-698
- Green, R.C., Berg, J.S., Grody, W.W., et al. (2013). ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genetics in Medicine*, 15(7), 565-74.
- Greene, W.H., Hensher, D.A. (2003). A latent class model for discrete choice analysis: contrasts with mixed logit. *Transport Res B-Meth*, 37, 681-98.
- Hall, J., Fiebig, D.G., King, M.T., et al. (2006). What influences participation in genetic carrier testing? Results from a discrete choice experiment. *J Health Econ*, 25(3), 520-37.
- Hauber, A.B., González; J.M., Groothuis-Oudshoorn, C.G., et al. (2016) Statistical Methods for the Analysis of Discrete Choice Experiments: A Report of the ISPOR Conjoint Analysis Good Research Practices Task Force A. *Value in Health*, 19(4), 300-15.
- Henneman L., Vermeulen, A., van El, C.G., et al. (2013). Public attitudes towards genetic testing revisited: comparing opinions between 2002 and 2010. *European Journal of Human Genetics*, 21, 793-99.
- Hensher, D.A., Rose, J.R., and Greene, W.H. (2015) *Applied Choice Analysis*, second edition, Cambridge Books, Cambridge University Press, January.
- Herbild, L., Bech, M., Gyrd-Hansen, D. (2009). Estimating the Danish populations' preferences for pharmacogenetic testing using a discrete choice experiment. The case of treating depression. *Value in Health*, 12(4), 560-7.
- Hole, A.R. (2008). Modelling heterogeneity in patients' preferences for the attributes of a general practitioner appointment. *J. Health Econ*, 27, 1078-94.
- Johnson, F.R., Lancsar, E., Marshall, D., et al. (2013). Constructing Experimental Designs for Discrete-Choice Experiments: Report of the ISPOR Conjoint Analysis Experimental Design Good Research Practices Task Force. *Value in health*, 16, 3-13.
- Kløjgaard, M.E., Bech, M., and Søjgaard, R. (2012). Designing a Stated Choice Experiment: The Value of a Qualitative Process. *Journal of choice modeling*, 5(2), 1-18.
- Lancaster, K.J. (1966). A New Approach to Consumer Theory. *Journal of Political Economy*, 74, 132-157.

- Lancsar, E., and Louviere, J. (2006). Deleting 'irrational' responses from discrete choice experiments: a case of investigating or imposing preferences? *Health Economics*, 15, 797-811.
- Levenseller, B.L., Soucier, D.J., Miller, V.A., et al. (2014). Stakeholders' opinions on the implementation of pediatric whole exome sequencing: implications for informed consent. *J Genet Couns.*, 23(4), 552-65.
- Li, J., Scott, A., McGrail, M. et al. (2014). Retaining rural doctors: Doctors' preferences for rural medical workforce incentives. *Social Science & Medicine*, 121, 56-64.
- Louviere, J.J., Street, D., Carson, R. et al. (2002). Dissecting the Random Component of Utility. *Marketing Letters*, 13; 177-93.
- Louviere, J.J., Lancsar, E. (2009). Choice experiments in health: the good, the bad, the ugly and toward a brighter future. *Health Econ Policy Law*, 4, 527-46.
- McFadden, D. (1974). *Conditional logit analysis of qualitative choice behavior*. In: Zarembka, P. (Ed.), Frontiers of Economics. Academic, London, 105-42.
- Neumann PJ, Cohen JT, Hammitt JK, et al. (2012). Willingness-to-pay for predictive tests with no immediate treatment implications: a survey of US residents. *Health Econ.*, 21, 238-251.
- Ormond, K.E., Banuvar, S., Daly, A., Iris, M., Minogue, J., Elias, S. (2009). Information preferences of high literacy pregnant women regarding informed consent models for genetic carrier screening. *Patient Educ Couns.*, 75(2), 244-50.
- Ormond, K.E., Wheeler, M.T., Hudgins, L., et al. (2010). Challenges in the clinical application of whole-genome sequencing. *Lancet*, 375, 1749-51.
- Parker, L.S. (2008). The Future of Incidental Findings: Should They Be Viewed as Benefits? *J Law Med Ethics*. Summer, 36(2), 341-51.
- Payne K, Fargher EA, Roberts SA et al. (2011). Valuing pharmacogenetic testing services: A comparison of patients' and health care professionals' preferences. *Value in Health*, 14, 121-134.
- Pélissier, A., Peyron, C., Béjean, S. (2016). Next-generation sequencing in clinical practice: from the patients' preferences to the informed consent process. *Public Health*, 138, 157-9.
- Regier, D.A., Friedman, J.M., Makela, N., et al. (2009). Valuing the benefit of diagnostic testing for genetic causes of idiopathic developmental disability: Willingness to pay from families of affected children. *Clin. Genet.*, 75, 514-21.
- Regier, D.A., Peacock, S.J., Pataky, R., et al. (2015). Societal preferences for the return of incidental findings from clinical genomic sequencing: a discrete choice experiment. *CMAJ*, 187(6), E190-7.
- Retterer, K., Juusola, J., Cho, M.T., et al. (2016). Clinical Application of Whole-Exome Sequencing across Clinical Indications. *Genet Med*. Jul, 18(7), 696-704.
- Rigter, T., van Aart, C.J.A., Elting, M.W., et al. (2013). Informed consent for exome sequencing in diagnostics: exploring first experiences and views of professionals and patients. *Clin. Genet.*, 85, 417-22.
- Scott A. (2002). Identifying and analysing dominant preferences in discrete choice experiments: An application in health care. *Journal of Economic Psychology*, 23, 383-398.

- Severin, F., Hess, W., Schmidtke, J., et al. (2015). Value judgements for priority setting criteria in genetic testing: A discrete choice experiment. *Health Policy*, 119(2), 164-173.
- Shahmirzadi, L., Chao, E.C., Palmaer, E., et al. (2014). Patient decisions for disclosure of secondary findings among the first 200 individuals undergoing clinical diagnostic exome sequencing. *Genetics in Medicine*, 16, 395-9.
- Sweeny, K., Ghane, A., Legg, A.M., et al. (2014). Predictors of genetic testing decisions: a systematic review and critique of the literature. *J Genet Couns.*, 23(3), 263-88.
- Thorogood, A., Knoppers, B.M., Dondorp, W.J., de Wert, G.M.W.R. (2012). Whole-genome sequencing and the physician. *Clin Genet*, 81, 511-513.
- Townsend A, Adams S, Birch PH, et al. (2012). I want to know what's in Pandora's Box": comparing stakeholders perspectives on incidental findings in clinical whole genomic sequencing. *Am J Med Genet*, 158A, 2519-25.
- Turbitt, E., Wiest, M.M., Halliday, et al. (2014). Availability of treatment drives decisions of genetic health professionals about disclosure of incidental findings. *Eur J Hum Genet.*, 22(10), 1225-8.
- van El, C.G., Cornel, M.C., Borry, P., et al. (2013). Whole-genome sequencing in health care. Recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet*, 21, S1-5.
- Veldwijk, J., Lambooj, M.S., de Bekker-Grob, E.W., et al. (2014). The effect of including an opt-out option in discrete choice experiments. *PLoS One*, 9(11), e111805.
- Wang, C., Gonzales, R., Sofia, D.M. (2004). Assessment of genetic testing and related counseling services: current research and future directions. *Social Science and Medicine*, 58, 1427-1442.
- Yang, Y., Muzny, D.M., Xia, F., et al. (2014). Molecular Findings among Patients Referred for Clinical Whole-Exome Sequencing." *JAMA*, 312(18), 1870-9.
- Yu, J.H., Harrell, T.M., Jamal, S.M., et al.(2014). Attitudes of genetics professionals toward the return of incidental results from exome and whole-genome sequencing. *Am J Hum Genet.*, 95(1), 77-84.