



Service Etude des Soins de Santé  
Service Qualité des Laboratoires Médicaux

## **ETUDE DE FAISABILITÉ :**

**DÉVELOPPEMENT ET IMPLÉMENTATION D'UN SYSTÈME DE CONTROLE  
DE QUALITÉ DANS LES 8 CENTRES DE GÉNÉTIQUE HUMAINE ET  
D'UN REGISTRE DE TESTS DE GÉNÉTIQUE EFFECTUÉS  
DANS CES CENTRES  
RAPPORT FINAL**



# **ÉTUDE DE FAISABILITÉ :**

## **DÉVELOPPEMENT ET IMPLÉMENTATION D'UN SYSTÈME DE CONTROLE DE QUALITÉ DANS LES 8 CENTRES DE GÉNÉTIQUE HUMAINE ET D'UN REGISTRE DES TESTS DE GÉNÉTIQUE EFFECTUÉS DANS CES CENTRES RAPPORT FINAL**

Auteurs :

**Fabienne Van Aelst**  
**Dr. Jean-Bernard Beaudry**  
**Dr. Kim Van Roey**

(Fabienne.VanAelst@wiv-isp.be)  
(Jean-Bernard.Beaudry@wiv-isp.be)  
(Kim.VanRoey@wiv-isp.be)

Operationeel Directeur / Directeur Opérationnel:  
Prof. Dr. Herman Van Oyen (Herman.VanOyen@wiv-isp.be)  
Dr. Ir. Myriam Sneyers (Myriam.Sneyers@wiv-isp.be)

Diensthooftden / Chefs de service:  
Dr. Viviane Van Casteren (Viviane.VanCasteren@wiv-isp.be)  
Dr. Philippe Van de Walle (Philippe.VandeWalle@wiv-isp.be)

Août 2016  
PHS Report 2016-23  
D/2016/2505/31

Ce projet est financé par :



"Convention avec le WIV-ISP pour une étude de faisabilité de développement et d'implémentation d'un système de contrôle de qualité dans les 8 centres de génétique humaine et d'un registre de tests de génétique effectués dans ces centres"

*Toute une vie en bonne santé*

## TABLE DES MATIÈRES

1. INTRODUCTION .....	15
1.1. Introduction générale .....	15
1.2. Mission .....	15
1.3. Contexte général .....	16
2. ACTIVITÉS CLINIQUES (Auteur : FABIENNE VAN AELST) .....	19
2.1. Objectif .....	19
2.2. Introduction .....	19
2.3. Contexte général .....	21
2.3.1. Normes européennes de qualité .....	21
2.3.2. Situation en Belgique : normes et accréditations des hôpitaux .....	21
2.3.3. Situation en matière de qualité dans les centres de génétique à l'étranger .....	23
2.4. Méthodologie .....	25
2.4.1. Revue de la littérature .....	25
2.4.2. Réactions (feed-back) .....	26
2.4.3. Méthode RAND/UCLA (RAM) .....	27
2.4.4. Instrument AIRE .....	27
2.5. Résultats et proposition d'un système de contrôle de la qualité .....	28
2.5.1. Indicateurs de qualité .....	28
2.5.2. Audits .....	32
2.5.3. Recommandations nationales .....	34
2.5.4. Manuel de qualité central .....	35
2.5.5. Estimations d'investissements .....	35
2.6. Plan par étapes .....	36
2.7. Conclusion .....	37
3. ACTIVITÉS DE LABORATOIRE (Auteur : JEAN-BERNARD BEAUDRY) .....	39
3.1. Introduction .....	39
3.2. Contexte européen .....	39
3.2.1. France .....	39
3.2.2. Pays-Bas .....	40
3.3. Méthodologie .....	40
3.4. Présentation des Résultats .....	41
3.5. Centralisation des programmes d'évaluation externe de la qualité dans les laboratoires de génétique .....	41
3.5.1. Contexte .....	41
3.5.2. Participation des Centres aux Evaluations Externes de la Qualité (EEQ) .....	42
3.5.3. Coordination et organisation des programmes EEQ axés sur la génétique .....	42
3.6. Harmonisation des pratiques de conservation du matériel et des données biologiques au sein des centres de génétique .....	46
3.6.1. Limites du diagnostic génétique .....	46
3.6.2. Création d'un Groupe de Travail chargé des questions légales applicables à la génétique .....	47
3.6.3. Phasage des activités .....	48
3.7. Adoption et développement de guidelines diagnostiques pour les principales maladies diagnostiquées en Belgique .....	48
3.7.1. Vers une intégration du diagnostic génétique dans une prise en charge globale des maladies rares .....	49
3.7.2. Création d'un Groupe de Travail ayant pour but l'élaboration et l'adaptation de guidelines multidisciplinaires pour le diagnostic et la prise en charge des principales maladies rares .....	50
3.7.3. Stimuler la participation aux Groupes de Travail via l'adoption d'un fonctionnement par projets .....	51
3.8. Initiatives en matière de formation continue et de reconnaissance du statut de généticien de laboratoire .....	52

3.8.1. Généralités .....	52
3.8.2. Vers une reconnaissance du statut de généticien de laboratoire clinique .....	53
3.9. Adaptation du consentement éclairé aux développements technologiques .....	54
3.9.1. Contexte .....	54
3.9.2. Rôles du WIV-ISP dans les démarches d'harmonisation du consentement éclairé ...	54
3.10. Estimation des coûts liés aux systèmes de qualité dans les activités de laboratoire .....	55
3.10.1. Audits externes du BELAC .....	55
3.10.2. Participation aux programmes EEQ .....	56
3.10.3. Personnel attaché à la gestion de la qualité .....	56
3.10.4. Logiciels et outils informatiques .....	57
3.10.5. Participation aux groupes de travail multidisciplinaires .....	57
3.10.6. Résumé des coûts et implication possible du WIV-ISP .....	57
3.11. Tests génétiques proposés en Belgique hors du cadre des Centres de Génétique .....	58
3.11.1. Introduction .....	58
3.11.2. Contexte légal belge et européen .....	59
3.11.3. Aperçu de l'offre en Belgique .....	59
4. REGISTRE DES TESTS DE GÉNÉTIQUE (Auteur : KIM VAN ROEY) .....	61
4.1. Cadre de ce chapitre .....	61
4.2. Contexte actuel .....	62
4.3. Contexte visé .....	62
4.4. Méthodologie .....	64
4.5. Résultats .....	65
4.6. Propositions préliminaires et modalités .....	66
4.6.1. Plate-forme de concertation .....	66
4.6.2. Proposition pour deux applications complémentaires .....	67
4.6.3. Banque de données des tests de génétique .....	68
4.6.4. Registre des résultats des tests de génétique .....	72
4.6.5. Implémentation via Healthdata.be .....	74
4.6.6. Systèmes de codage, références croisées et vocabulaires contrôlés .....	74
4.6.7. Coordination avec d'autres registres .....	75
4.6.8. Rapport annuel d'activités standardisé pour l'INAMI .....	75
4.7. Estimation préliminaire des moyens et des délais .....	75
4.7.1. Budget .....	75
4.7.2. Plan par étapes .....	76
4.8. Conclusion .....	77
5. ANNEXES .....	79
6. RÉFÉRENCES .....	109

## ABRÉVIATIONS

ACI	Accreditation Canada International
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
AGNC	Association of Genetic Nurses and Counsellors
ADN	Acide désoxyribonucléique
AI	Indice d'asymétrie
AIRE	Appraisal of Indicators through Research and Evaluation
AR	Arrêté Royal
BELAC	l'Organisme belge d'Accréditation
BelMolGen	Belgian Molecular Genetics workgroup
BeSHG	Belgian Society for Human Genetics
CA	Comité d'Accompagnement
CEGRD	Commission Expert Group on Rare Diseases
CEQAS	Cytogenetic External Quality Assessment Service
CFA	Facteur de correction pour l'asymétrie
CF-Network	Cystic Fibrosis Network
CGH	Centre de Génétique Humaine
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments
CSV	Comma-Separated Values
DI	Disagreement Index
DTC	Direct to Consumer
EBMG	European Board of Medical Genetics
EDDNAL	European Directory of DNA Diagnostic Laboratories
EEQ	Evaluations Externes de la Qualité
EFQM	European Foundation for Quality Management
EMQN	European Molecular Genetics Quality Network
EPSO	European Platform for Supervisory Organisations
EQA	External Quality Assessment
ESHG	European Society of Human Genetics
ETP	équivalents temps plein
EUCERD	European Union Committee of Experts on Rare Diseases
FAMM	Familial Malignant Melanoma
FAP	Familial Adenomatous Polyposis
FANC	Federaal Agentschap voor Nucleaire Controle
FISH	Fluorescent in situ hybridization
GTR	Genetic Testing Registry
HAS	Haute Autorité de Santé
HGNC	HUGO Gene Nomenclature Committee
HGVS	Human Genome Variation Society
HPO	Human Phenotype Ontology
HUGO	Human Genome Organisation
ICD	International Classification of Diseases
ICHPT	International Consortium of Human Phenotype Terminologies
ILC	Inter-Laboratory Comparison scheme
INAMI	Institut national d'assurance maladie-invalidité
IPRAS	Interpercentile Range Adjusted for Symmetry
ISCN	International System for Human Cytogenetic Nomenclature
ISO	International Organization for Standardization
ISQua	International Society for Quality in Health Care
JCI	Joint Commission International
KCE	Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
LIMS	Laboratory Information Management System
LOINC	Logical Observation Identifiers Names and Codes
LUMC	Leidens Universitair Medisch Centrum

mbPT	Method-based Proficiency Testing
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MeSH	Medical Subject Headings
MSI	Microsatellite instability
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NGS	Next Generation Sequencing
NHS	National Health Service
NIAZ	Nederlands Instituut voor Accreditatie in de Zorg
NIPT	Non-Invasive Prenatal Testing
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Économiques
OD	Operationele Dienst
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
PNDS	Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins
PREM	Patient Reported Experienced Measures
PROM	Patient Reported Outcome Measures
RAM	RAND/UCLA Appropriateness Method
RAND/UCLA	Rand Graduate School/University of California Los Angeles
RCMR	Registre Central des Maladies Rares
R-U	Royaume-Uni
SNOMED-CT	Systematized Nomenclature of Medicine-Clinical Terms
SOP	Standard Operating Procedure
SPF	Service Public Fédéral
TAT	Turnaround time (délai de réponse)
UCLA	University of California in Los Angeles
UE	Union européenne
UKNEQAS	United Kingdom National External Quality Assessment Service
UMLS	Unified Medical Language System
VKGL	Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek
VKGN	Vereniging Klinische Genetica Nederland
VTE	Voltijdsequivalenten
WES	Whole Exome Sequencing
WGS	Whole Genome Sequencing
WIV-ISP	Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid-Institut Scientifique de Santé Publique



# RÉSUMÉ

## 1. Introduction

Les maladies rares touchent environ 5% de la population. Pour la plupart de ces maladies invalidantes voire mortelles les connaissances sont lacunaires, le traitement est compliqué, et les patients doivent souvent traverser de nombreux obstacles avant de recevoir un diagnostic correct. Le Plan Belge pour les Maladies Rares fut lancé en 2013 avec l'ambition d'améliorer le système de soins des maladies rares et d'offrir aux patients et leur famille la meilleure prise en charge possible. Le plan s'articule sur trois domaines : *i) meilleur diagnostic, ii) optimisation des soins, et iii) augmentation des connaissances*. Ces domaines ont été traduits en vingt Actions qui représentent des initiatives concrètes à mettre en œuvre pour une amélioration globale de la prise en charge et du traitement des maladies rares en Belgique dans les années à venir.

En tant que porte d'entrée des soins de santé pour la plupart des maladies rares, le diagnostic génétique joue un rôle pivot dans les efforts visant globalement leur meilleure prise en charge en Belgique. Le diagnostic génétique est proposé exclusivement dans les huit Centres de Génétique Humaine (CGH) en Belgique. Ce sont des structures intégrées où une combinaison d'activités cliniques, laboratoires et de récolte de données sont communément effectuées, dans un environnement académique. Le fait d'améliorer la visibilité et de renforcer le rôle des CGH aura un rôle majeur dans l'amélioration de la prise en charge des maladies rares et contribuera à placer la Belgique parmi les meilleurs élèves européens en matière de diagnostic génétique.

## 2. Objectifs & Méthodes

Le présent travail est commandité dans le cadre de l'Action-2 du Plan National pour les Maladies Rares. Pour résumer, le WIV-ISP a été chargé par l'INAMI d'une étude de faisabilité portant sur 3 axes : *i) l'implémentation d'un système de qualité uniforme couvrant les activités cliniques et techniques dans les CGH; ii) le développement d'un Registre des tests génétiques au niveau national; iii) l'harmonisation des évaluations externes de la qualité (EEQ) des activités de laboratoire.*

L'étude a été réalisée en étroite collaboration avec le Collège de Génétique Humaine et les CGH. Nous avons évalué la situation actuelle en Belgique et l'avons comparée aux pays européens qui, vu leur expérience et l'antériorité de leurs efforts, peuvent servir d'exemples à plusieurs niveaux pour notre pays. Nous avons appliqué une méthodologie basée sur plusieurs approches:

- analyse de la littérature scientifique, tant à comité de lecture que grise;
- application de la "RAND/UCLA Appropriateness Method" (RAM) pour affiner les indicateurs choisis;
- analyse du cadre légal et réglementaire en Belgique et à l'étranger;
- analyse des situations actuelles pour l'enregistrement de données, la qualité clinique, les EEQ;
- avis d'experts sur les questions cliniques, techniques et de données, et visites de terrain (audits etc.);
- interaction directe avec les spécialistes des Centres et participation à des groupes de travail;
- analyse des besoins et souhaits des parties prenantes (et faisabilité d'implémentation).

## 3. Résultats

Bien que les activités cliniques, de laboratoire ou de collecte de données puissent apparaître comme séparées, elles sont intimement liées. Fournir un test génétique correct requiert une approche clinique sérieuse, et vice-versa, tandis que la collecte de données est nécessaire à l'établissement et au maintien de la connaissance utilisée par les spécialistes cliniques et de laboratoire. Cet aspect important, nous l'avons gardé à l'esprit. Plusieurs résultats et propositions du présent rapport couvrent les aspects cliniques, techniques et de données. Au cours de cette étude nous avons identifié une série d'éléments clés pour lesquels nous formulons des propositions. Nous les résumons ci-après et nous les détaillons dans le corps du rapport.

### 3.1. *Approches et gestion de la Qualité dans la clinique et le laboratoire*

Souvent, l'on ne voit la Qualité que comme les propriétés observables d'un quelconque produit fini. Cependant, au-delà de cet aspect important, la qualité devrait aussi être vue comme une philosophie à travers laquelle une organisation définit ses activités et les services proposés à ses clients.

S'agissant de diagnostic génétique, les CGH devraient en tous les cas être à même d'offrir le meilleur service possible aux patients. Cela inclut d'offrir la meilleure séquence diagnostique possible, élaborée selon les standards les plus actuels, d'une manière cliniquement et techniquement pertinente. Cela inclut également l'accompagnement des patients par les médecins et paramédicaux avant, pendant et après le processus diagnostique.

Dans ce contexte, définir un système de qualité harmonisé dans les CGH en Belgique implique la mise en œuvre d'une philosophie commune à tous les centres pour les différents aspects concernés. Ces dernières années les CGH ont fait nombre d'efforts pour faire accréditer leurs laboratoires selon la norme ISO-15189. En revanche un tel système n'est pas encore en place pour garantir la qualité des prestations cliniques et leur évaluation par les pairs.

Dès lors nos recommandations, résumées ci-dessous, s'attachent à définir un ensemble commun de paramètres pour la gestion de la qualité des activités cliniques et à proposer des améliorations au système actuel d'évaluation de la qualité dans les laboratoires.

#### 3.1.1. Indicateurs cliniques

Les indicateurs cliniques sont des points explicitement définis et mesurables qui agissent comme éléments constitutifs de l'évaluation des soins, et il y a des évidences ou un consensus quant à leur utilité pour évaluer la qualité, et donc pour initier un changement dans la qualité des soins. Un indicateur a une fonction de signal : il indique des problèmes potentiels qui pourraient devoir être traités.

- La RAM, une méthode validée de sélection d'indicateurs de qualité, a été utilisée dans cette étude de faisabilité. Cette méthode fut développée à la UCLA afin de combiner littérature scientifique et avis d'experts concernant les questions de soins de santé. Elle consiste en 5 étapes (pour un aperçu détaillé, voir tableau 4). Il est demandé à un panel d'experts d'attribuer une cote à des indicateurs sélectionnés par revue de la littérature, de discuter cette sélection et d'effectuer une nouvelle cotation. Après deux rondes de cotation, les indicateurs sont catégorisés comme appropriés, incertains ou inappropriés.
- Pour évaluer les exigences de conception liée à la nature scientifique des indicateurs ainsi que leur utilisabilité, l'instrument 'Appraisal of Indicators through Research and Evaluation' (AIRE) fut développé. Les indicateurs classés comme appropriés après deux rondes de cotation sont suivis à l'aide de l'AIRE. Chaque indicateur sera ensuite décrit dans une fiche technique.
- En utilisant la fiche technique et en étroite collaboration avec les CGH, l'utilisation en pratique des indicateurs sera évaluée. Ensuite, un projet pilote sera lancé pour évaluer l'enregistrement des indicateurs. A long terme les indicateurs classés incertains seront réévalués.

#### 3.1.2. Extension du Manuel Qualité, du Coordinateur Qualité et des audits à la clinique

10 Chaque CGH possède un Manuel de Qualité centré sur les activités de laboratoire. L'hôpital lui-même a un Manuel pour se conformer aux directives générales concernant la qualité des soins, en lien avec l'accréditation JCI/ISO/NIAZ. Il n'y a pas, toutefois, de manuel qualité centré sur les activités cliniques dans les CGH.

- Afin de développer un système de qualité uniforme en accord avec l'Art. 1.1 de la Convention, un Manuel Qualité central doit être généré. Ce manuel devrait servir de canevas principal sur lequel les piliers de qualité seraient élaborés. Chaque centre disposera d'un degré de liberté suffisant pour maintenir ses propres SOP's dans le contexte de ce Manuel Qualité. Celui-ci sera utilisé comme référence dans la conduite des audits internes.
- La gestion de ces derniers peut être assurée par un Coordinateur Qualité.

- L'audit externe a des objectifs de conseils, d'éducation (auto-évaluation) et de test. Seront évalués les aspects pour lesquels il existe des professionnels pouvant exercer la responsabilité (en fonction de l'orientation professionnelle). L'audit se déroulerait sur base d'un protocole établi et suivant une feuille de route. The audit would proceed on the basis of an established protocol and via a script. L'équipe d'audit consisterait en un représentant du Collège ainsi que deux experts non belges.

### 3.1.3. Evaluation Externe de la Qualité (EEQ) dans les laboratoires

Bien que les CGH participent à de nombreuses EEQ (tel que recommandé par la norme ISO-15189), le manque de coordination centralisée fait que les CGH sont forcés de choisir eux-mêmes le nombre et la nature des EEQ suivies. Il en résulte une pratique non uniforme dans les CGH belges. A part pour quelques-uns des paramètres les plus fréquents offerts par plusieurs ou tous les centres, il est virtuellement impossible d'évaluer de manière globale et comparative la performance des CGH, surtout eu égard à leur haut degré de spécialisation.

Le WIV-ISP propose donc le développement d'une approche centralisée des EEQ dans les CGH:

- Généralisation du « method-based Proficiency Testing » (mbPT). La variété et la rareté des tests génétiques rend infaisable l'évaluation de tous les paramètres d'un portefeuille, surtout les plus rares. Toutefois les techniques utilisées pour réaliser les tests sont en nombre limité et généralement présentes dans tous les centres. Les mbPT sont donc une bonne alternative pour les paramètres pour lesquels il n'existe pas d'EEQ. En outre les mbPT permettront la comparaison directe des performances respectives des labos quant à l'utilisation des diverses techniques utilisées pour réaliser les tests génétiques. Le WIV-ISP, en collaboration avec le CGH, dressera une liste des techniques disponibles. Toutes seront soumises à des EEQ, le choix des fournisseurs se fera en collaboration entre le WIV-ISP, les CGH et le Collège.
- Priorisation des programmes EEQ. On ne peut contrôler tous les paramètres. Mais une philosophie commune doit définir quels paramètres doivent être évalués en priorité. Le WIV-ISP propose que le choix se fasse en fonction de l'existence de centres de référence et de la spécialisation revendiquée des CGH. Tous les paramètres pour lesquels il existe un centre de référence doivent être évalués. Les maladies dépourvues de centres de référence mais pour lesquelles un CGH revendique une spécialisation doivent aussi être évaluées. S'il n'existe pas de programme EEQ pour ces paramètres, les CGH devront faire les efforts nécessaires pour organiser ou rejoindre un programme d'échange inter-laboratoires.
- Le WIV-ISP centralisera le suivi des EEQ au niveau national, réglera les inscriptions, fournira des rapports et du soutien.
- Le WIV-ISP peut centraliser les efforts pour augmenter la disponibilité de matériel de référence pour la validation des protocoles et/ou l'évaluation externe.

### 3.2. *Registre des Tests Génétiques*

Le but de l'Action 2 pour l'enregistrement des données génétiques est double: (i) une *base de données des tests génétiques* (agrégée, au niveau du test), et (ii) un *registre des résultats des tests génétiques* (au niveau des échantillons individuels). Actuellement, ces données sont dispersées et non-uniformes, rendant leurs utilisation et utilisabilité perfectibles. La centralisation et la standardisation de ces données pour différents utilisateurs permettra : (i) d'augmenter, tant nationalement qu'internationalement, la visibilité de l'offre de tests génétiques en Belgique ; (ii) d'augmenter la transparence des volumes et dépenses des tests effectués ; (iii) d'optimiser le coût-efficacité des inventaires, mises à jour, échanges, dissémination et analyses des données ; (iv) de garantir la qualité des données ; (v) obtenir un aperçu uniforme des EEQ des tests offerts dans les labos ; et (vi) fournir des données utiles à la recherche scientifique, qui soient complémentaires – et plus tard liées – aux données d'autres registres. Cela aidera à l'avancée des connaissances et de la conscientisation aux maladies rares ainsi qu'à l'amélioration des soins y liés, mais facilitera aussi le respect des directives et recommandations nationales, européennes et internationales en la matière.

L'analyse des bases de données des tests génétiques, du Laboratory Information Management Systems (LIMS) des CGH, des souhaits et besoins des utilisateurs, indiquent que l'essentiel des données requises pour un enregistrement efficace sont disponibles dans les CGH. Néanmoins, il y a des différences dans la manière dont les données sont enregistrées, définies, et les formats auxquels elles sont disponibles. Le recours à un système de codage et à un vocabulaire contrôlé est par ailleurs limité. Ces observations ont mené à plusieurs propositions liminaires.

L'implémentation d'un registre des tests de génétique pourrait être divisée en plusieurs phases:

- Une première phase : une banque de données des tests de génétique avec des données de la « liste limitative » contenant les tests facturables par les CGH, avec quelques détails additionnels, mise à jour annuelle. L'approche est simple, faisable à relativement court terme, et utile pour la mise à jour automatique d'Orphanet, mais pas pour des études épidémiologiques ou du rapportage automatique.
- Une deuxième phase : un registre des résultats des tests de génétique avec des données du LIMS des CGH, plus détaillées, utilisables en recherche et en rapportage. Toutefois, la diversité des LIMS et leur incapacité à fournir certaines données cruciales – notamment la relation test-maladie-gène – dans un format utilisable rendent cette approche plus délicate, et son implémentation sera plus complexe et plus exigeante en termes de timing et de budget.

Les données du *registre des résultats des tests* sont uniquement disponibles dans les LIMS et devront en être transférées, ce qui sera le principal écueil. Une solution envisageable serait de décrire les tests génétiques dans la base de données à l'aide des données de la liste limitative, capter les analyses individuelles dans le registre à l'aide du LIMS, et lier les deux ressources. Celles-ci peuvent exister côte à côte, mais commencer sur chacune séparément apparaît inefficace. Puisque le registre – contrairement à la base de données – contiendra aussi des informations d'identification de patients, l'implémentation doit se produire dans le cadre sécurisé de Healthdata.be. Pour la base de données ce n'est pas obligatoire, et les deux approches ont leurs avantages et leurs inconvénients.

Dans tous les cas, les discussions et coopérations futures entre les différentes parties prenantes seront cruciales pour décider d'un modèle définitif de données. Une plateforme utile pour cela serait le groupe de travail sur l'harmonisation créé par le Collège. Il est également important d'implémenter dès que possible des systèmes de codage, des références croisées et des vocabulaires contrôlés. De plus le développement de la base de données et du registre doit se coordonner avec les registres existants contenant des données pertinentes, tels que le Registre Central des Maladies Rares et le Registre du Cancer, mais aussi le Registre des Séquences Génomiques et le Registre Moléculaire Humain actuellement en projets. Ces différentes sources, chacune contenant des informations de santé spécifiques, ne pourront être exploitées efficacement et créer de la valeur que si elles sont suffisamment intégrées.

### 3.3. *Groupes de Travail Experts*

Les CGH sont confrontés à des défis techniques, cliniques et légaux liés à la spécificité et à l'évolution rapide de leur activité. Il faut que des comités d'experts soient créés autour de ces questions. Au cours de cette étude nous avons identifié principalement cinq domaines d'action nécessaires:

- i) le manque relatif de lignes directrices nationales concernant le diagnostic génétique et qui couvrent tant les aspects cliniques que techniques;
- ii) le besoin d'harmonisation des pratiques concernant la récolte et la conservation du matériel et des données avant et après le test génétique;
- iii) la clarification de la situation concernant la formation initiale et continue et la reconnaissance du statut des généticiens, tant cliniques que de laboratoire;
- iv) la nécessité d'adaptation du processus de consentement éclairé à l'évolution rapide du paysage technologique en génétique;
- v) la nécessité d'harmoniser la gestion des données entre les CGH, ce pour quoi un groupe de travail a été initié par le Collège de Génétique Humaine (voir 3.2).

Le WIV-ISP apportera un soutien pour la mise en place des comités, le recrutement d'experts (international), l'organisation des réunions, le suivi scientifique et administratif. Si possible, la participation aux groupes de travail sera stimulée par le biais d'une approche basée sur des projets, dont les objectifs seront définis clairement et mèneront à un appel à candidatures. Des incitants pourraient être proposés pour encourager les CGH à participer.

#### 4. Points clés

- Un indicateur a une fonction de signal : il donne une indication de problèmes potentiels devant être traités.
- Par l'utilisation de la 'feuille de route' en étroite collaboration avec les CGH, l'utilisation pratique de l'indicateur sera évaluée.
- Un projet pilote sera mis sur pieds pour tester l'enregistrement des indicateurs.
- Le Manuel Qualité doit servir de canevas principal pour le développement de piliers consensuels du système de qualité.
- La gestion des audits cliniques internes peut être confiée à un coordinateur qualité.
- L'équipe d'audit externe comprendrait un représentant du Collège et deux experts non belges.
- Les pratiques d'EEQ ne sont pas uniformes, en raison du manque de centralisation.
- Le WIV-ISP, les CGH et le Collège doivent collaborer pour établir et prioriser les programmes EEQ.
- Le WIV-ISP coordonnera les programmes EEQ, règlera les inscriptions, proposera soutien et feedback.
- Des comités d'experts devront régler des questions spécifiques à la génétique : manque de guidelines diagnostiques globales, adaptation du cadre légal concernant la conservation du matériel, consentement éclairé, reconnaissance des généticiens cliniques et de laboratoire, etc.
- Le WIV-ISP gèrera les groupes de travail, recrutera les experts, organisera les réunions et offrira un soutien administratif.
- La centralisation et la standardisation des données des tests génétiques offrira un meilleur rapport coût-efficacité et créera de la valeur pour de multiples parties prenantes.
- Cela peut se faire avec une base de données pour les tests génétiques (au niveau des tests généraux) dans une première phase, puis avec l'addition d'un registre des résultats des tests (au niveau individuel).
- Une banque de données des tests et un registre des résultats peuvent exister côte à côte, mais il serait inefficace de s'atteler à leur développement séparément.
- Il y a plusieurs options pour la structure de la base de données, son implémentation et celle du registre via Healthdata.be, avec des conséquences sur le timing, le budget et la fonctionnalité.
- L'annotation dans la base de données et le registre devrait se faire autant que possible à l'aide de systèmes de codage, références croisées et vocabulaires ou ontologies contrôlés.
- La relation test-maladie-gène(s) devrait être inscrite dans une base de données de tests génétiques.
- La base de données et le registre doivent être coordonnés entre eux et avec le Registre des Maladies Rares et celui du Cancer, et les futurs Registre des Séquences Génomiques et Registre Moléculaire Humain.
- La coopération future entre parties prenantes (CGH, INAMI, WIV-ISP, Orphanet) est cruciale ; une plateforme adéquate pourrait être le groupe de travail 'Harmonisation' du Collège.
- Les rapports destinés aux différentes autorités (publiques) ne devront plus être harmonisés en termes de contenu et de calendrier.

## 5. Etapes suivantes

- Indicateurs cliniques (continuation) : évaluation de l'utilisation de chaque indicateur en collaboration avec les CGH ⇒ possibilité de centralisation (registre) ⇒ projet pilote (enregistrement des indicateurs).
- Version préliminaire de manuel qualité central.
- Etablir liste de techniques, les EEQ correspondantes et les fournisseurs.
- Décision commune sur les programmes EEQ à suivre par les CGH en 2017.
- Guidelines : mise sur pieds des groupes de travail, élaboration du timing.
- Discussion avec les parties prenantes : (i) quelles données collecter dans quelles ressources (base de données vs registre), (ii) comment corrélérer les données, (iii) où trouver les données, (iv) quels codages, références croisées et vocabulaires contrôlés utiliser, (v) qui a accès à quelles données.
- Décision sur modèle approprié de base de données, et qui développe/gère la base.
- Développer, implémenter, peupler et tester la base; entreprendre les éventuelles actions correctives.
- Finaliser, entretenir la base de données, extraire et analyser les données.
- Lancer le cadre légal pour le registre.

# 1. INTRODUCTION

## 1.1. INTRODUCTION GÉNÉRALE

Ce document décrit une étude de faisabilité en matière de gestion de la qualité dans les huit Centres de Génétique Humaine (CGH) de Belgique. Après l'introduction (Section 1), nous aborderons trois grands volets relatifs à la gestion de la qualité: (i) le développement et la mise en œuvre d'un système uniforme de contrôle de la qualité en ce qui concerne les activités cliniques dans les CGH (Section 2 – par Fabienne Van Aelst), (ii) le développement et la mise en œuvre d'un système uniforme de contrôle de la qualité en ce qui concerne les activités de laboratoire dans les CGH (Section 3 – par Jean-Bernard Beaudry), et (iii) le développement et la mise en œuvre d'un registre des tests de génétique réalisés dans les CGH (Section 4 – par Kim Van Roey). Enfin, une dernière section reprend les annexes aux sections précédentes (Section 5). Un résumé général offrira au lecteur une vue d'ensemble du dossier, tout en soulignant les recoupements entre les différentes sections.

## 1.2. MISSION

L'Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI) a chargé l'Institut Scientifique de Santé Publique (WIV-ISP) d'effectuer une étude de faisabilité pour le développement et la mise en œuvre, d'une part, d'un système uniforme de contrôle de la qualité tant pour les activités cliniques que pour les activités de laboratoire dans les huit CGH belges et, d'autre part, d'un registre des tests de génétique qui sont réalisés ou sous-traités par ces centres. Une note conceptuelle sur le sujet doit être présentée au Comité d'Accompagnement (tableau 1) et au Comité de l'Assurance. Les différents aspects qui doivent être mis au point pour cette mission sont mentionnés dans l'Action 2 du Plan belge pour les Maladies Rares (1), de même que dans la convention (2) conclue le 24/07/2014 entre l'INAMI et le WIV-ISP pour l'exécution de cette étude de faisabilité.

Pour ce qui concerne l'étude de faisabilité pour le développement et l'introduction d'un système uniforme de contrôle de la qualité pour les activités cliniques (Section 2) et les activités de laboratoire (Section 3), le rapport final doit comprendre les éléments suivants : (i) une revue et une évaluation des systèmes existants de contrôle de la qualité dans les CGH pour les activités respectives, (ii) une proposition de système uniforme de contrôle de la qualité pour chacune de ces activités, (iii) un système uniforme élaboré pour les contrôles externes de la qualité des activités de laboratoire des CGH, et (iv) une estimation des investissements que les CGH doivent réaliser en vue de pouvoir répondre aux normes européennes de contrôle de la qualité. Le WIV-ISP doit en outre apporter au Collège de Génétique Humaine un soutien méthodologique à différents niveaux lors de l'évaluation de la qualité. Pour ce qui concerne le registre des tests de génétique, l'objectif de l'Action 2 est double (Section 4). La première phase consiste à développer une banque de données des tests de génétique (agrégés au niveau des tests globaux), tandis que la phase ultérieure prévoit la mise en œuvre d'un registre des résultats de tests de génétique (au niveau des analyses d'échantillons individuels), en lien avec le Registre Central des Maladies Rares (RCMR) (3) et le Registre du Cancer (4). La note conceptuelle est ciblée sur la banque de données et doit examiner les différents aspects de sa mise en œuvre, notamment la faisabilité, les modalités et le calendrier. La conceptualisation et l'élaboration de systèmes uniformes pour l'évaluation de la qualité, le contrôle de la qualité et l'inventaire des données doivent se dérouler en étroite concertation avec les CGH et le Collège. La réalisation de ces objectifs doit permettre aux CGH de répondre aux exigences et aux recommandations nationales (1;5;6) et européennes (7;8) en la matière.

**Tableau 1 |** Organismes intéressés et représentants de ces organismes au sein du Comité d'accompagnement, chargé du suivi de la convention du 24/07/2014 entre l'INAMI et le WIV-ISP (2)

Organisme (nombre de représentants)	Représentants		
WIV-ISP (Direction opérationnelle Santé publique et surveillance + Direction opérationnelle Expertise, prestations de service et relations clients) (4)	Fabienne Van Aelst		
	Jean-Bernard Beaudry		
	Kim Van Roey		
	Viviane Van Casteren (Présidente)		
INAMI – Service des soins de santé (2)	Chantal Mathy		
	Céline Francken		
INAMI – Comité de l'assurance (2)	Michel Mahaux		
	Jean-Claude Praet		
Conseil technique médical (1)	Bernard Debbaut (Mutualité Chrétienne)		
Centres de génétique humaine (17)	CGH	Activités cliniques	Activités de laboratoire
	UCL	Yves Sznajer	Jean-François Vanbellinghen
	UGent	Bruce Poppe	Elfride De Baere
	UA	Geert Mortier	Wim Wuyts
	KUL	Griet Van Buggenhout	Gert Matthijs
	VUB	Marjan Derademaeker	Sara Seneca
	IPG	Karin Dahan	Pascale Hilbert
	ULB	Marc Abramowicz	Pascale Cochaux
	ULg	Stéphanie Gaillez	Karin Segers
		Lionel Habran	
Collège de Génétique Humaine (1)	Julie Maetens		

### 1.3. CONTEXTE GÉNÉRAL

Les soins aux patients qui souffrent d'une maladie rare, définie dans l'Union européenne (UE) comme étant une affection avec une prévalence de moins de 1 personne sur 2.000, sont compliqués par une connaissance limitée et concentrée de la pathogénèse, de la pathologie, du diagnostic et de l'éventuel traitement de cette maladie, laquelle est précisément une conséquence de sa faible prévalence. Pour attirer l'attention sur cette problématique, la Commission européenne a appelé en 2009 les États membres de l'UE à établir pour la fin de l'année 2013 un 'Plan pour les Maladies Rares' (9), dans le but de développer une stratégie permettant de prodiguer de meilleurs soins à ces patients. C'est dans ce contexte, et à la demande de la ministre des Affaires sociales et de la Santé publique, que le Fonds pour les maladies rares et les médicaments orphelins de la Fondation Roi Baudouin a remis fin 2011 un rapport contenant 42 recommandations pour l'élaboration d'un futur plan d'action (10). Sur la base de ces recommandations, et compte tenu des indicateurs proposés par Europlan (11) et l'European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD) (12), 20 actions concrètes ont été identifiées par les membres de l'INAMI, du Service Public Fédéral (SPF) Santé publique, du WIV-ISP et du Cabinet de la ministre des Affaires sociales et de la Santé publique, puis publiées dans le Plan belge pour les Maladies Rares (1).

Les objectifs de l'Action 2 dudit plan, à savoir le volet consacré à la gestion de la qualité dans les CGH, visent à poursuivre l'amélioration des soins et des services offerts par les CGH. Les principales modalités avancées pour y parvenir sont la mise en œuvre d'un système de contrôle de la qualité tant pour les activités cliniques que pour les activités de laboratoire des CGH, ainsi que d'une informatisation poussée du traitement des données au sein des CGH afin de centraliser et d'uniformiser les données relatives aux tests de génétique réalisés dans les CGH ou sous-traités à des laboratoires externes. L'exécution de ces mesures doit contribuer à la poursuite du développement des CGH en tant que centres d'expertise au sein de vastes réseaux de référence européens pour les maladies rares, en se conformant aux



normes et recommandations européennes et internationales en matière de qualité, notamment édictées par Europlan (13) et précisées dans une déclaration d'Eurordis (14), une association d'organisations de patients. Ces actions permettront également aux CGH de satisfaire aux différentes exigences stipulées à l'Article 33 (5) de l'Annexe à l'Arrêté Royal (AR) du 14 septembre 1984 établissant la nomenclature des prestations de santé en matière d'assurance obligatoire soins de santé et indemnités.

Les étapes concrètes proposées dans l'Action 2 en ce qui concerne les systèmes de qualité sont l'élaboration, par les CGH, d'un manuel de qualité et d'un système de gestion de la qualité pour toutes les activités, l'identification d'indicateurs pertinents pour la réalisation d'évaluations de la qualité, des contrôles internes et externes de la qualité, et la désignation d'un coordinateur de la qualité. L'enregistrement des données ou la centralisation et l'uniformisation des données des tests de génétique peut passer par le développement et la mise en œuvre d'une banque de données des tests de génétique. À terme, un registre des résultats de tests de génétique doit également être mis en œuvre, en lien avec le RCMR (3) et le Registre du Cancer (4). Cela permettra d'obtenir une meilleure vue d'ensemble des tests qui sont proposés par les CGH belges, tout en simplifiant l'accès aux données. Comme préconisé par le Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) (6), la centralisation des données relatives aux tests de génétique conduira à une plus grande transparence et à une meilleure estimation des volumes et des coûts liés aux tests spécifiques, tout en permettant le traitement de données épidémiologiques au niveau de la population, comme cela était prévu dans le Registre national de la génétique humaine, un projet qui n'a toutefois jamais été concrétisé (15). Une telle banque de données contribuera par ailleurs à la collaboration au niveau européen telle que définie dans la directive 2011/24/UE du Parlement européen et du Conseil, relative à l'application des droits des patients en matière de soins de santé transfrontaliers (8), et à la mise en conformité avec les recommandations du Commission Expert Group on Rare Diseases (CEGRD) en ce qui concerne les tests de génétique transfrontaliers dans l'UE (7).



## 2. ACTIVITÉS CLINIQUES (AUTEUR : FABIENNE VAN AELST)

### 2.1. OBJECTIF

La mission implique que l'Institut Scientifique de Santé Publique (WIV-ISP) introduise une note conceptuelle à l'intention du Comité d'accompagnement (voir aussi Tableau 1 – Représentants du Comité d'accompagnement) et du Comité de l'assurance au sujet d'un système uniforme de contrôle de la qualité pour les activités cliniques au sein des huit Centres de génétique humaine (CGH) de Belgique, et ce, en concertation avec les CGH et le Collège de génétique humaine.

Cette mission est mentionnée dans l'Action 2 du Plan belge pour les maladies rares (1), de même que dans les articles 1, 2 et 3 de la convention (2) conclue le 24/07/2014 entre l'Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI) et le WIV-ISP pour l'exécution d'une étude de faisabilité concernant le développement et la mise en œuvre d'un système de contrôle de la qualité dans les huit CGH ainsi que la création d'un registre des tests de génétique réalisés dans ces centres.

La note en question doit :

- inventorier et évaluer les systèmes existants de contrôle de la qualité dans les CGH,
- proposer un système uniforme de contrôle de la qualité, conforme aux exigences européennes, pour les activités cliniques dans les CGH,
- contenir une proposition concernant le développement d'une méthodologie afin de sélectionner les indicateurs de qualité et les critères d'évaluation pour les activités médicales,
- proposer une méthode pour évaluer et améliorer la qualité des activités cliniques,
- proposer une/des méthode(s) pour améliorer la qualité de toutes les activités menées par les centres de génétique humaine,
- inventorier les investissements que les centres doivent réaliser en vue de répondre aux normes européennes de contrôle de la qualité.

Pour mener cette mission à bien (voir aussi 2.4 Méthodologie), une première phase a consisté à lancer une recherche ciblée dans la littérature sur les éléments suivants :

- Les directives européennes relatives à la qualité dans les centres de génétique
- La situation en France, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni (systèmes de qualité, directives)
- Les indicateurs de qualité dans les soins de santé, et plus spécifiquement dans la génétique humaine
- Une méthodologie de sélection des indicateurs de qualité

L'avis d'un expert néerlandais d'envergure internationale a été requis, de même que les réactions des CGH. Une première proposition de système de contrôle de la qualité a ainsi pu être formulée.

Dans une deuxième phase, deux questionnaires ont été mis au point afin de jauger l'accueil réservé au système de qualité proposé et aux indicateurs de qualité sélectionnés via la revue de la littérature, au moyen de la méthode RAND/UCLA (RAM).

### 2.2. INTRODUCTION

La **qualité** et la **transparence** sont des sujets importants dans les soins de santé version 2016. Cette importance se traduit notamment dans le développement de directives pour les actes médicaux et d'indicateurs permettant de mesurer ces actes, tant de manière générale au niveau des hôpitaux que de manière plus spécifique au sein même d'une spécialisation. La société actuelle est de plus en plus demandeuse d'informations qui lui permettent de faire ses propres choix (« patient empowerment »). Cette demande de transparence, soutenue par les autorités publiques, contraint la génétique clinique à une plus grande clarté sur la qualité des soins fournis. (16;17)

Un **système de qualité** a une influence **positive** sur le développement organisationnel d'un établissement (auto-évaluation, benchmarking...), mais aussi sur le plan du marketing (une reconnaissance

publique du statut peut avoir des avantages au niveau de la concurrence. (18;19) Après une mise en œuvre réussie de programmes de gestion de la qualité, une mesure d'indicateurs de qualité a démontré une amélioration des résultats non seulement sur le plan des actes médicaux et de la serviabilité, mais aussi sur le plan des coûts (20-22).

Un **système de contrôle de la qualité** se compose de deux éléments cohérents, mais distincts : la mesure des prestations et l'amélioration des prestations. L'objectif de la mesure des prestations est de garantir que tous les centres concernés offrent une qualité de services similaire. Il est au moins aussi important de stimuler l'amélioration des prestations en monitorant les **résultats** (16).

La mesure des prestations peut entre autres être effectuée par l'application d'**indicateurs**. Les indicateurs font d'office partie d'une politique intégrée et professionnelle de contrôle de la qualité, au sein de laquelle ils forment un ensemble cohérent avec d'autres instruments de qualité, tels que les directives, les audits, les accréditations, la formation continue, l'information des patients ou l'enregistrement des complications (23;24) Les indicateurs peuvent se rapporter tant aux actes médicaux de fond qu'à l'organisation/la logistique des soins ou aux aspects stratégiques et financiers. Il doit y avoir un mélange d'indicateurs qui mesurent la situation actuelle et d'indicateurs qui désignent une situation idéale que beaucoup n'atteignent pas encore, mais doivent viser. (22;25;26)

La qualité peut également être améliorée sans mesures, par exemple par le biais de programmes de formation ou par la mise en place de **recommandations cliniques**. Il existe en outre des moyens d'apprécier la qualité sans recourir aux mesures quantitatives, comme par exemple l'évaluation par les pairs, l'enregistrement des consultations, l'interview des patients, etc. (27)

L'amélioration de la qualité dans des services spécialisés tels que la génétique clinique est un véritable **challenge**, et ce, principalement en raison de la complexité du service fourni et de la difficulté d'obtenir des données précises, reproductibles et mesurables compte tenu de l'absence de critères bien définis (28). Qui plus est, il est difficile d'établir des exigences de qualité « minimale » ou « optimale » en génétique clinique (29). Malgré la parution d'articles sur la qualité dans les soins de génétique depuis une vingtaine d'années, la majorité des publications se concentrent sur la satisfaction des patients et sur la présence/l'absence d'éléments spécifiques de programmes (p. ex. dépistage des nouveau-nés, services cliniques), au lieu de se focaliser sur l'efficacité et l'efficience des soins offerts et les répercussions sur la santé ou les résultats concrets. En génétique clinique, les résultats médicaux demeurent mal définis, avec des données probantes limitées, en dépit de la rédaction de plus en plus fréquente de recommandations basées sur un consensus d'experts. Il s'agit là de premiers pas dans la bonne direction, mais – contrairement à la génétique biologique – les développements de la qualité en génétique clinique n'en sont qu'à leurs premiers balbutiements.(20-22;30;31)

Les évaluations externes de la qualité sont indispensables en vue de promouvoir et d'évaluer la qualité des services et des processus internes. (32) En Belgique – et plus particulièrement en Flandre –, les audits sur la base de systèmes externes d'évaluation tels que JCI, ISO et NIAZ se font toujours au niveau de l'hôpital. Mais les normes qui sont évaluées ne s'attardent pas plus en profondeur sur les processus et les résultats spécifiquement liés à la génétique médicale. Les manuels de qualité sont élaborés au niveau de l'hôpital pour la majorité des établissements auxquels les CGH sont liés.

20 Au niveau européen, des groupes de travail œuvrent depuis plusieurs années à la qualité dans la génétique, avec plusieurs recommandations à la clé (voir 2.5.3 Recommandations nationales).

Nos pays voisins, à savoir les Pays-Bas, la France et le Royaume-Uni, sont également à pied d'œuvre depuis quelques années pour mesurer et améliorer la qualité dans leurs centres de génétique (voir 2.3.3 Situation en matière de qualité dans les centres de génétique à l'étranger).

## 2.3. CONTEXTE GÉNÉRAL

### 2.3.1. NORMES EUROPÉENNES DE QUALITÉ

Les normes européennes officielles relatives à la qualité des activités cliniques dans la génétique humaine restent très générales.

Citons ainsi le **Protocole additionnel du 1er décembre 2009 à la Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine relatif aux tests génétiques à des fins médicales** : (33)

- Contient des dispositions visant à garantir la qualité des centres de génétique dans les États membres de l'Union européenne.
- Vise la protection de la qualité et de la sécurité des services, le respect du consentement éclairé et la protection de la vie privée.
- Dans le respect de la grande diversité des systèmes existants, l'UE souhaite que ses États membres définissent des normes claires de qualité et de sécurité pour les soins de santé sur leur territoire.

La réglementation spécifique relative à la qualité des activités cliniques en génétique reste une compétence nationale. (34)

### 2.3.2. SITUATION EN BELGIQUE : NORMES ET ACCRÉDITATIONS DES HÔPITAUX

#### 2.3.2.1. Inspections par les organismes publics

La loi sur les hôpitaux et autres établissements de soins constitue le cadre légal de base pour le travail des hôpitaux. L'un des volets de cette loi est le règlement relatif à l'agrément. Afin d'obtenir et de conserver un agrément, tout hôpital général doit satisfaire à une série de critères ou de normes. Depuis le 1er juillet 2014, la définition de ces normes relève de la compétence des Communautés, étant entendu que la programmation reste une compétence fédérale, mais que des accords bilatéraux asymétriques peuvent être conclus si une Communauté le souhaite.

L'agrément constitue une matière communautaire, mais la Communauté française a transféré cette compétence à la Région wallonne et à la Commission communautaire française (Bruxelles). Un agrément n'est jamais octroyé à titre définitif. Il est renouvelé périodiquement, moyennant une inspection et une évaluation permanentes.

Les différents pouvoirs publics accordent de plus en plus d'attention à la qualité des soins. La priorité glisse doucement de normes purement quantitatives (caractéristiques structurelles) vers des normes plus qualitatives, s'intéressant au résultat pour le patient (indicateurs de résultat et de processus). Les pouvoirs publics exigent que les hôpitaux mènent une politique démontrable en matière de qualité. (35;36)

#### **COMMUNAUTÉ FLAMANDE (37;38)**

La Flandre applique un système d'accréditation qui n'est pas totalement dissocié de l'agrément des hôpitaux.

Le 25 janvier 2012, Jo Vandeurzen – alors ministre flamand du Bien-être, de la Santé publique et de la Famille – a envoyé une Circulaire aux hôpitaux publics, les incitant à obtenir une accréditation d'un partenaire externe. La Communauté flamande reconnaît deux organismes d'accréditation : le NIAZ et la JCI (voir aussi 2.3.2.2 Accréditation de partenaires externes).

La Zorginspectie se concentre sur la surveillance de l'application (contrôle des soins fournis concrètement), tandis que les organismes externes d'accréditation évaluent le système (contrôle de l'organisation des soins). Le modèle de surveillance et d'observation pour les hôpitaux est actualisé sous l'appellation « Flanders' Care ». Ce faisant, les pouvoirs publics stimulent l'obtention d'une accréditation internationale. À l'heure actuelle, tous les hôpitaux ont dû informer la Communauté flamande de leur décision d'opter

ou non pour une accréditation. Il s'avère que 88% des hôpitaux flamands ont choisi l'accréditation. Les 12% restants tombent sous le coup du modèle – actualisé – de surveillance publique.

### *RÉGION WALLONNE ET COMMISSION COMMUNAUTAIRE FRANÇAISE (BRUXELLES) (39;40)*

À Bruxelles et en Wallonie, aucun signal politique ni incitant à grande échelle à l'accréditation n'a été donné à ce jour aux hôpitaux. Pour démarrer, la Fédération Wallonie-Bruxelles a toutefois fait mener une étude en vue de juger si les hôpitaux sont prêts et parés pour une accréditation. Parallèlement, les fédérations d'hôpitaux francophones, les écoles de santé publique et les mutualités ont constitué une plate-forme dont l'objectif est de soutenir les initiatives émanant du secteur dans le domaine des accréditations.

#### **2.3.2.2. Accréditation de partenaires externes**

Il existe certains points de concordance entre les thèmes qui sont examinés par les auditeurs des organismes externes d'accréditation au niveau des hôpitaux et les indicateurs qui font partie du système de qualité proposé pour les CGH (voir annexe 1 Concordances entre les normes hospitalières et les indicateurs proposés). Cela n'est pas si étonnant, étant donné que les thèmes transversaux constituent la base d'un système de contrôle de la qualité (formation du personnel, audits internes...).

#### *CERTIFICATION ISO*

ISO est le plus grand éditeur de normes internationales, et ce, dans des domaines variés (industrie, secteur public...). La série ISO-9000 se compose des directives ISO-9000 et ISO-9004 et des normes ISO-9001 pour la gestion de la qualité. La famille **ISO 15224** regroupe des normes spécifiques aux systèmes de qualité dans les soins de santé. (41)

Les normes qui sont évaluées ont principalement trait aux procédures administratives et au système de contrôle de la qualité, et ne sont pas toujours adaptées aux aspects cliniques des prestations de soins. Par ailleurs, les experts qui réalisent l'audit sont des spécialistes en matière de normes ISO, mais pas en matière de soins de santé. Cette forme de certification peut renforcer le processus organisationnel dans les soins de santé, mais n'évalue ni la qualité des soins, ni la sécurité des patients. (42)

#### *NIAZ (43)*

Le NIAZ (Nederlandse Instituut voor Accreditatie in de Zorg), Institut néerlandais pour l'accréditation dans les soins de santé) est un institut indépendant qui se destine principalement à l'élaboration de normes de qualité et à l'évaluation des établissements de soins, tant aux Pays-Bas qu'en Flandre. Le principe de base est que l'établissement de soins organise une auto-évaluation en implémentant un système d'audit interne (exemple à l'UZ Gent : 53 auditeurs internes). Après la demande d'accréditation, l'établissement de soins doit rédiger un rapport d'évaluation au moyen de normes de qualité établies par le NIAZ. L'établissement de soins doit, pour chaque indicateur de mesure, signaler dans quelle mesure il est ou non implémenté au sein de l'établissement. Un audit externe est ensuite réalisé par le NIAZ, via une peer review conduite par des experts.

Le système d'accréditation est fondé sur le modèle d'accréditation en vigueur au Canada (44) et sur la famille de normes ISO 9000. L'accréditation est délivrée au niveau de l'hôpital, pour une durée de 4 ans. L'approche cyclique du « Plan – Do – Check – Act » doit se retrouver dans toutes les procédures de l'établissement à accréditer. Le NIAZ ne veut pas d'application machinale des règles ; les P (priorités) doivent être suivies dans l'ordre : patient, procédure, protocoles. Les normes du NIAZ se rapportent aux processus de management et aux aspects cliniques et internes de l'établissement de soins.

#### *JCI (45)*

La JCI (Joint Commission International, Commission mixte internationale) est une organisation qui fixe des normes internationales – les normes JCI – dans les domaines de la qualité des soins et de la sécurité des patients. Elle met l'accent sur la sécurité du patient, de sa famille et du personnel de l'hôpital. La JCI se distingue en ce sens des autres agréments et certificats, qui partent souvent d'un point de vue très organisationnel. L'approche de la JCI se focalise sur le fonctionnement de l'hôpital sous tous ses aspects,

à l'échelle de l'hôpital. Les audits sont menés par un groupe d'auditeurs formés et désignés par la JCI. La JCI inspecte l'hôpital du point de vue de son fonctionnement quotidien. La principale approche est le suivi du trajet d'un patient individuel durant tous les aspects du traitement et des soins, de la pré-hospitalisation à l'après-sortie de l'hôpital. Les membres du personnel, les patients et les visiteurs sont tous impliqués dans l'évaluation. L'accréditation a une validité de 3 ans.

Le tableau 2 reprend les hôpitaux auxquels les Centres de génétique humaine (CGH) sont rattachés, leur statut d'accréditation (demande en cours, accréditation octroyée) et l'organisme délivreur.

**Tableau 2 |** Statut d'accréditation des hôpitaux

	NIAZ		JCI	
	dans la demande	accrédité	dans la demande	accrédité
UZ Gent		2016		
UZ Antwerpen				2015
UZ Leuven				2010, 2013, 2016
UZ Brussel			2015	
ULB Erasme				
UCL Saint-Luc				
CHU Liège				

Remarque : (46) L'IPG fait un peu exception du fait qu'il n'a aucun lien direct avec un hôpital particulier. L'équipe de l'IPG mène ses consultations extra-muros, chez différents partenaires hospitaliers. C'est la raison pour laquelle l'IPG n'a pas été inclus dans le tableau. Le laboratoire de l'IPG est accrédité par BELAC depuis le 06/10/2009, sur la base de la norme ISO 15189. Il n'y a pas d'accréditations pour les activités cliniques.

### 2.3.3. SITUATION EN MATIÈRE DE QUALITÉ DANS LES CENTRES DE GÉNÉTIQUE À L'ÉTRANGER

#### 2.3.3.1. Pays-Bas (26)

À l'instar de la Belgique, les Pays-Bas accordent une grande valeur à la transparence et à la qualité des soins fournis dans le secteur des soins de santé. Cependant, les Pays-Bas consacrent également plus d'attention à la qualité des activités cliniques en génétique.

Dans ce contexte, la VKGN (Vereniging Klinische Genetica Nederland, Société néerlandaise de génétique clinique) s'attache tout particulièrement au développement et à la mise en œuvre d'un **système de contrôle intégral** de la qualité. Cela implique, en plus des audits de qualité et de l'élaboration de recommandations, le développement d'indicateurs.

En 2010, la VKGN a élaboré un ensemble d'indicateurs de qualité. Ces indicateurs sont destinés en premier lieu à un usage interne et concernent tant des indicateurs plus généraux, qui se rapportent au positionnement et au développement de la spécialisation, que des indicateurs plus médicalement spécifiques, pour un nombre limité de domaines d'intérêt importants pour la génétique clinique, comme le cancer du côlon et le cancer du sein. Des recommandations ont également été développées dans ces domaines.

Dix indicateurs ont été sélectionnés :

- Indicateurs relatifs aux structures : séquençage du génome entier, collaboration multidisciplinaire, collaboration entre laboratoires, positionnement du conseil génétique
- Indicateurs relatifs aux processus : critères de l'étude d'instabilité microsatellitaire (MSI), politique de prise en charge du cancer du sein, duty to re-contact, courriers, durée du conseil génétique

- Indicateur relatif aux résultats : satisfaction des patients (au moyen d'un questionnaire en 6 points, validé au niveau international par Zellerino et al. (26;47)

Tous les centres de génétique ont un sous-ensemble de cinq indicateurs : délai d'accès (temps d'attente entre l'inscription et le premier entretien), délai entre l'entretien et le courrier final, contact répété, satisfaction des patients et signalements (plaintes).

Des recommandations, tant mono- que multidisciplinaires, sont établies au niveau national. L'approche adoptée est de type descendante (« top down »), d'autres spécialistes et associations de patients étant impliqués dans le processus.

L'élaboration est coordonnée par la VKGN. Un budget est débloqué par les pouvoirs publics. Il n'est pas possible de reprendre toutes les maladies dans les recommandations, mais on tend malgré tout à couvrir 80% des soins quotidiens.

Tous les cinq ans, un audit de qualité est organisé durant toute une journée dans chacun des neuf centres néerlandais, sur mandat de la VKGN. Cet audit est mené pour et par les généticiens cliniques. Il a un caractère de contrôle, les points suivants étant évalués tour à tour : les soins (SOP, indicateurs, concertation multidisciplinaire), le fonctionnement du personnel (climat de travail, plan de gestion, supervision), les aspects liés aux patients (délai d'accès, durée des soins, accueil des plaintes), le développement professionnel. Les « major findings » doivent être résolus dans les 6 mois ; les « minor findings », dans les 2 ans. Le rapport des normes VKGN détaille le déroulement des audits. L'équipe d'audit se compose de 2 généticiens cliniques d'un autre centre et d'un secrétaire de la VKGN.

### 2.3.3.2. France

L'Agence de la Biomédecine (48) a plusieurs missions à l'égard des centres et laboratoires de génétique :

- Avis relatif à l'octroi de licences aux laboratoires qui effectuent des tests de génétique
- Soutien en termes de formation en matière de qualité
- Évaluation annuelle des pratiques et des résultats
- Élaboration de recommandations et de procédures en collaboration avec les centres et laboratoires de génétique
- Collaboration et partage d'expérience : transmission du savoir-faire technique en génétique à des groupes de travail externes
- Information du Parlement et du Gouvernement quant aux avancées scientifiques enregistrées dans la génétique.

L'Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales (49) a pour objectif de déterminer les recommandations techniques, ainsi que de définir un cadre afin de garantir la qualité des soins fournis. Ces recommandations ont trait au diagnostic de maladies génétiques, au diagnostic de maladies génétiques présymptomatiques, à l'identification de risques génétiques qui ont des répercussions sur la santé ou le traitement du patient, à l'identification de mutations ou de réarrangement chromosomique chez des personnes non malades dans le cadre du conseil génétique en matière de risque de transmission aux descendants. Les recommandations ne concernent pas le diagnostic et l'examen prénatals. Les recommandations portent également sur les activités cliniques : accueil du patient, prescription des tests (quand, qui, pour quel patient, dans quel contexte), information et consentement, communication du résultat au patient (mode de communication, courrier final au patient), suivi du patient. Les recommandations traitent aussi de la partie « laboratoire » : prélèvement de l'échantillon, exécution des tests, contrôles internes et externes de la qualité, phase analytique, conditions de refus d'exécuter un test, transmission du résultat au prescripteur.



### 2.3.3.3. Royaume-Uni (R-U)

Les services publics de génétique du Royaume-Uni font partie du NHS (National Health Service, Service national de santé), la plus grande organisation de soins du pays. Les recommandations et les indicateurs de qualité pour les services de génétique ont principalement été rédigés ces 30 dernières années par des généticiens et des groupes de travail, à l'instar des *Clinical Standards* (normes cliniques) de la *Clinical Genetics Society* (Société de génétique clinique) (50). Nombre de ces normes ont été utilisées comme base pour les schémas formels de gestion de la qualité. Les services de génétique doivent également suivre les directives de qualité de l'hôpital dont ils font partie, ainsi que celles du NHS, qui promeut activement la qualité dans tous les services de soins de santé par le biais de différentes initiatives. (34;51)

Suite à la publication du document « A first class service: quality in the new NHS » en juillet 1998, la BSHG (*British Society for Human Genetics*, Société britannique de génétique humaine) a créé un groupe de travail pour convenir, avec tous les centres régionaux, de normes de qualité harmonisées pour la génétique clinique. Les composantes du système de gestion de la qualité sont les suivantes : audit clinique, recommandations cliniques, développement professionnel continu et évaluation, formation, gestion des risques cliniques, satisfaction des patients, accréditation des centres. (34;52)

Une distinction est établie entre les membres du personnel médical et les conseillers génétiques (« genetic counsellors »). Les conseillers génétiques relayent les généticiens pour certaines tâches de routine. La formation du personnel non médical des centres de génétique est coordonnée par l'AGNC (*Association of Genetic Nurses and Counsellors*, Association des infirmiers et conseillers en génétique) (53).

## 2.4. MÉTHODOLOGIE

### 2.4.1. REVUE DE LA LITTÉRATURE

De novembre 2014 à mai 2015 inclus, une revue de la littérature a été menée dans le domaine des directives et recommandations européennes, des systèmes de contrôle de la qualité en général, et dans les centres de génétique en particulier, des indicateurs de qualité pour les soins de santé, et singulièrement pour les activités de génétique.

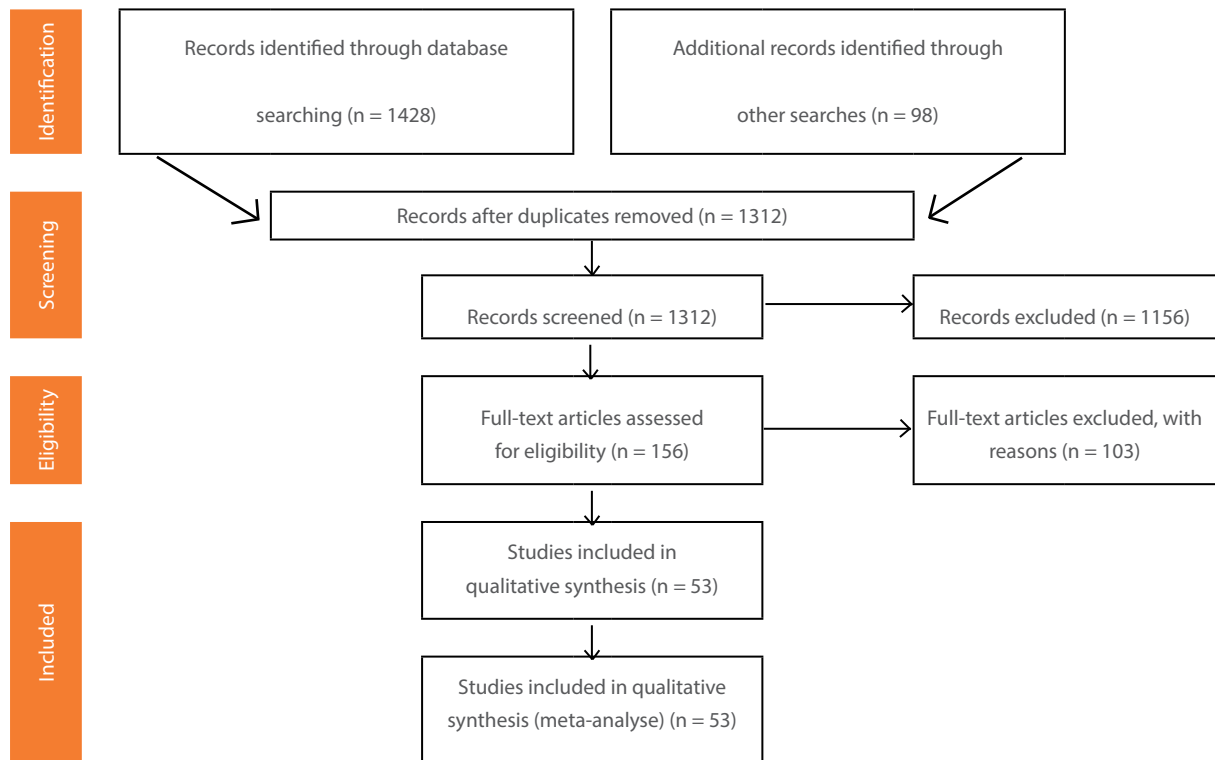
Cette revue de la littérature est passée par la génération de littérature dans les banques de données suivantes : Pubmed, Web of Science, Google Scholar et BioMed Central.

Les recherches effectuées dans ces banques de données ont principalement été lancées sur les termes suivants :

- guidelines\* AND genetics\* AND EU
- recommendations\* AND genetics\* AND EU
- quality indicator\* AND health care\*
- quality system\* AND genetics\*
- quality indicator\* AND genetics\* AND (France OR Netherlands OR United Kingdom OR EU)
- quality of care\* AND (France OR Netherlands OR United Kingdom OR EU)
- quality of care\* AND outcome\*
- genetic services\* AND (France OR Netherlands OR United Kingdom OR EU)
- national guidelines\* AND genetics\* AND (France OR Netherlands OR United Kingdom OR USA)

La méthode dite de la boule de neige a également été appliquée, donnant aussi de nombreux articles pertinents.

Tableau 3 | Organigramme PRISMA de 2009 (54)



#### 2.4.2. RÉACTIONS (FEED-BACK)

##### *CENTRES DE GÉNÉTIQUE HUMAINE*

Entre janvier et mars 2015, chaque Centre de génétique humaine a reçu une visite de présentation de l'Action 2 du Plan belge pour les maladies rares (1). À cette occasion, il leur a aussi été demandé de réagir et de commenter les propositions.

Les remarques ainsi formulées ont été prises en compte lors de l'élaboration d'une première proposition de système de contrôle de la qualité.

##### *COMITÉ D'ACCOMPAGNEMENT*

Le Comité d'accompagnement s'est réuni à 3 reprises : le 2 juin 2015, le 30 novembre 2015 et le 30 juin 2016.

À l'occasion de chacune de ces réunions, la progression de la note conceptuelle et les propositions ont été présentées aux représentants. Au terme de chaque réunion, un rapport a été rédigé et envoyé à tous les membres du Comité d'accompagnement.

Les observations issues de ces réunions ont été prises en compte lors de la rédaction de la note conceptuelle.

##### *EXPERT ÉTRANGER*

La VKGN (Vereniging Klinische Genetica Nederland, Société néerlandaise de génétique clinique) a déjà mis sur pied un système de contrôle de la qualité pour les activités cliniques de génétique humaine au sein des CGH néerlandais (voir aussi 2.3.3.1 Pays-Bas). C'est la raison pour laquelle l'avis du Pr Dr C. J. van Asperen, généticien clinique, chef du service de génétique clinique au centre hospitalier universitaire de Leiden (LUMC, Pays-Bas) et président de la VGKN, a été requis le 23 avril 2015.

## COLLÈGE DE GÉNÉTIQUE HUMAINE

Le Plan par étapes (2.6 Plan par étapes) et le calendrier de mise en œuvre du système de contrôle de la qualité proposé seront établis en concertation avec le Collège.

### 2.4.3. MÉTHODE RAND/UCLA (RAM)

La méthode RAND/UCLA (RAM) (55-58) est une méthode qui permet de parvenir systématiquement à une liste d'indicateurs de qualité, obtenus par le biais d'un consensus d'experts.

Développée à l'université de Californie, à Los Angeles (UCLA), cette méthode vise à combiner la littérature scientifique et les opinions d'experts au sujet de thèmes de santé. Dans le cadre de cette enquête Delphi modifiée, un panel d'experts est invité à attribuer un score à une sélection d'indicateurs, à en discuter et à lui réattribuer un nouveau score.

Tableau 4 | Les cinq étapes de la méthode RAM

Étape	Action
1	<b>Revue de la littérature</b> : identification d'un premier groupe de candidats-indicateurs
2	Désignation d'un panel d' <b>experts</b>
3	<b>Premier tour de cotation :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Les experts évaluent individuellement la pertinence du premier groupe d'indicateurs en leur attribuant un score de 1 (pertinence minimale) à 9 (pertinence maximale).</li><li>Les indicateurs qui ne font pas l'objet d'un consensus* général, quel que soit le score médian, ont été classés dans la catégorie 'incertains'. Par 'pas de consensus général', on entend que les scores attribués à l'indicateur s'étalent largement sur la totalité de l'échelle de 1 à 9.</li><li>Les indicateurs sont classés en 3 niveaux de pertinence :<ul style="list-style-type: none"><li><b>Non pertinent</b> médiane de 1-3, avec consensus</li><li><b>Incertain</b> médiane de 4-6, OU autre score sans consensus</li><li><b>Pertinent</b> médiane de 7-9, avec consensus</li></ul></li></ul>
4	<b>Deuxième tour de cotation :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Chaque expert reçoit un document individualisé illustrant la distribution des scores attribués par tous les experts lors du premier tour par rapport aux scores qu'il a lui-même attribués.</li><li>Lors d'une réunion avec tous les experts, les scores sont évalués et analysés, en s'attardant plus particulièrement sur les indicateurs qui ont été classés dans la catégorie 'incertains' (score 4-6, ou tout autre score sans consensus).</li><li>Au terme de cette réunion, les experts réévaluent les indicateurs selon la méthode indiquée à l'étape 3.</li></ul>
5	Les scores attribués au deuxième tour sont utilisés pour décider de la <b>liste finale</b> d'indicateurs : <ul style="list-style-type: none"><li>Chaque indicateur est classé comme étant pertinent, incertain ou non pertinent, conformément aux scores médians et au niveau de consensus des experts.</li></ul>

Remarque : \* Le niveau de consensus est mesuré au moyen de la méthode Disagreement Index (DI) (55).  $IPRAS = IPRr + (AI * CFA)$ , où IPRr est l'interpercentile lorsqu'il y a symétrie parfaite (2.35), où AI est l'indice d'asymétrie (valeur absolue) et où CFA est le facteur de correction pour l'asymétrie (1.5). Si  $Dli > 1$ , il n'y a pas de consensus pour l'indicateur i.  $DI = IPR/IPRAS$ .

### 2.4.4. INSTRUMENT AIRE

L'instrument AIRE (17), qui est validé au niveau international, a servi de fil conducteur pour la méthodologie.

Les indicateurs doivent remplir une série de conditions conceptuelles si nous voulons 1) pouvoir donner une image fiable de la qualité des soins et 2) pouvoir l'appliquer de manière réfléchie pour comparer les

différentes organisations de soins. En outre, l'impact sur la charge de travail complémentaire doit être évalué, ainsi que la sensibilité/spécificité et la reproductibilité des indicateurs.

L'instrument AIRE (*Appraisal of Indicators through Research and Evaluation*) a été développé pour pouvoir juger si les indicateurs remplissent ces conditions conceptuelles de caractère scientifique et d'efficacité.

L'instrument AIRE se compose de 20 énoncés relatifs à la qualité des indicateurs (annexe 7 Instrument AIRE – Domaines et critères de qualité). Chaque énoncé reçoit un score de 1 (pas du tout d'accord) à 4 (tout à fait d'accord). Le calcul des scores s'effectue au niveau des domaines ; ils ne sont pas additionnés pour former un score unique reflétant la qualité d'un indicateur.

## 2.5. RÉSULTATS ET PROPOSITION D'UN SYSTÈME DE CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

Partant de la méthodologie précitée (2.4 Méthodologie), de la revue de la littérature, des réactions du terrain et de l'avis du Pr Dr C. J. van Asperen, une première proposition a été soumise aux experts le 2 juin 2015, lors de la première réunion du Comité d'accompagnement, en ce qui concerne un système de contrôle de la qualité.

Dans cette proposition, le système de contrôle de la qualité se compose de trois volets :

- a. Indicateurs de qualité
- b. Audits
- c. Recommandations nationales

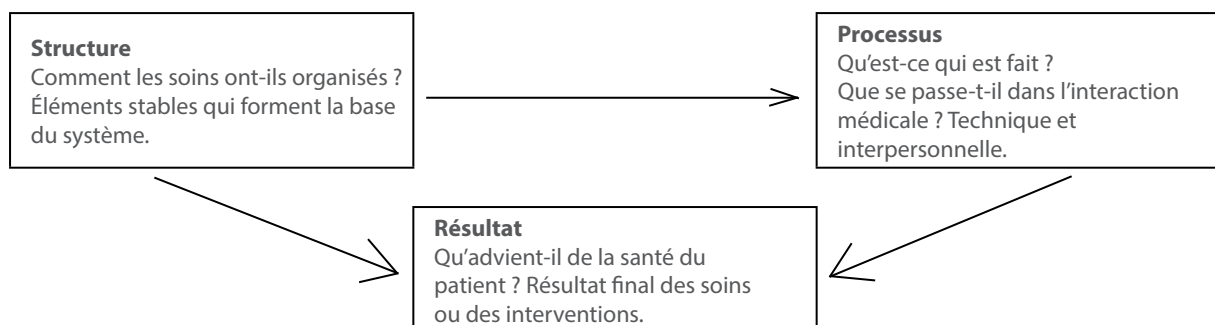
### 2.5.1. INDICATEURS DE QUALITÉ

Les indicateurs sont des éléments mesurables dans les soins de santé, pour lesquels il existe une preuve ou un consensus quant à leur utilisation possible afin d'évaluer la qualité, et donc à leur capacité d'induire une évolution de la qualité des soins. L'indicateur a une fonction de signal : il ne donne pas de réponses formelles, mais une indication de problèmes potentiels qui doivent être pris en charge. (24;27)

La mesure de la qualité ne revient pas à définir ce qui est « suffisant » ou « insuffisant ». L'essentiel est de poursuivre l'amélioration des actes médicaux existants, de manière à en augmenter la qualité, encore et encore. Les indicateurs sont destinés à être utilisés en interne. L'évaluation interne de la qualité entraînera une amélioration et une uniformisation des actes techniques. Un résultat qui dévie de la norme peut stimuler un dialogue interne en vue d'opérer les ajustements nécessaires ou possibles.

Les domaines de qualité sur lesquels un indicateur peut se concentrer sont les suivants : la sécurité, l'efficacité, l'orientation patient, la ponctualité l'efficacité, l'égalité. (24;26)

La classification de Donabedian (22;25;26) est régulièrement utilisée pour classer les indicateurs de qualité en catégories. Dans ce modèle, la qualité est subdivisée en trois composantes : la structure, le processus, le résultat.



En pratique, les indicateurs de résultats sont mieux acceptés que les indicateurs de structures ou de processus.

### *INDICATEURS DE RÉSULTATS (31;59;60)*

Il est difficile de définir des indicateurs de résultats adaptés aux activités cliniques au sein des CGH. Voyez aussi l'introduction (2.2 Introduction) pour de plus amples explications.

Les mesures simples de résultats semblent attrayantes, mais donnent une image trop superficielle et incomplète de la qualité du conseil génétique. Néanmoins, les mesures globales de résultats pour l'ensemble du processus de conseil génétique sont impossibles à réaliser et, pis encore, les tentatives de mise en œuvre d'un tel indicateur de résultat peuvent donner lieu à des efforts inadéquats en vue de modifier les activités de conseil génétique.

En génétique humaine, il est compliqué de mesurer des résultats objectifs (précision du diagnostic et des tests, nombre de grossesses interrompues, ...). Le service **CEQAS** (61) (Cytogenetic External Quality Assessment Service) offre cependant un outil éducatif en ligne pour l'évaluation externe de la qualité (EQA, pour External Quality Assessment) de l'exactitude d'un diagnostic. Les CGH enregistrés reçoivent 4 scénarios (génétique cardiovasculaire, dysmorphologie, maladies monogéniques, oncogénétique), subdivisés en plusieurs phases successives. L'analyse de ces scénarios s'effectue sur une base volontaire, mais les résultats et les réponses escomptées sont publiées. Cela donne l'opportunité aux CGH participants de tester leurs aptitudes sur des cas intéressants, sans subir la pression d'un audit officiel.

### *CANDIDATS-INDICATEURS*

Suite à la revue de la littérature décrite au paragraphe 2.4.1 Revue de la littérature, 36 candidats-indicateurs ont été sélectionnés (voir annexe 2 Activités cliniques – Liste des indicateurs sélectionnés sur la base de la revue de la littérature pour la liste complète).

Cette première liste a été soumise au Comité d'accompagnement lors de la réunion du 2 juin 2015.

#### **2.5.1.1. Tour de cotation**

##### *PREMIER TOUR DE COTATION*

Dans le cadre de la méthode RAND/UCLA mentionnée plus haut (2.4.3 Méthode RAND/UCLA (RAM)), un premier questionnaire, rédigé en français et en néerlandais, a été envoyé en septembre 2015 aux huit CGH. L'annexe 3 Premier questionnaire sur la proposition de système de contrôle de la qualité reprend le questionnaire en question. Ce questionnaire était accompagné de la liste des 36 candidats-indicateurs.

Le questionnaire comprenait 2 types de questions : des questions ouvertes et des questions de cotation.

- Les **questions ouvertes** jaugeaient les avis sur le système de contrôle de la qualité proposé, de manière générale.
- Les **questions de cotation** cadraient dans la méthode RAND/UCLA susmentionnée. Les centres étaient ainsi invités à coter chacun des 36 candidats-indicateurs de 1 (pertinence minimale) à 9 (pertinence maximale).

Sept des huit centres ont renvoyé leur questionnaire dûment rempli – seul l'ULB Erasme n'a pas répondu à l'appel. L'annexe 5 Réponses des centres de génétique – premier questionnaire – indicateurs et l'annexe 6 Réponses des centres de génétique – premier questionnaire – questions ouvertes reprennent l'intégralité des résultats de l'enquête.

Les résultats ont été présentés au Comité d'accompagnement, à l'occasion de la deuxième réunion organisée le 30 novembre 2015. Le Comité d'accompagnement a remarqué un chevauchement avec les normes d'accréditation des hôpitaux JCI, NIAZ et ISO. Ce chevauchement est illustré à l'annexe 1 Concordances entre les normes hospitalières et les indicateurs proposés.

##### *Indicateurs de base*

Les indicateurs collectés auprès de 2 des 3 organismes d'accréditation (annexe 1) sont automatiquement sélectionnés (indicateurs de base). Ces indicateurs chevauchants doivent déjà être tenus à jour pour les audits réalisés au niveau des hôpitaux par les organismes externes d'accréditation, dans le cas où

l'hôpital dont le CGH fait partie est accrédité. Ces indicateurs servent en outre de base à un système de contrôle de la qualité.

Tableau 5 | Indicateurs de base

Type	Catégorie	Indicateur
Structure	Audit	Actions réparatives et correctives
		Fréquence audits internes
	Gestion	Plaintes
	Compétences	Curriculum Vitae
Processus - niveau du centre	Formation	Formation continuée/continue/complémentaire des collaborateurs
	Audits	Formation des généticiens/du personnel paramédical
		Non-conformités critiques
		Résultats audit interne et externe
Résultat	Satisfaction du patient - Patient reported outcome measures (PROM)	Actions correctives résolues par rapport aux non résolues
		a. Qualité de vie, b. Satisfaction concernant la consultation, c. Communication, décision, connaissance améliorée

Remarque 1 : Indicateur de résultat 'Satisfaction des patients' : les phases ultérieures (voir aussi Plan par étapes 2.6) viseront à trouver le meilleur questionnaire à soumettre aux patients.

Remarque 2 : La littérature en santé ou « health literacy » (62-65) est un facteur de confusion lors du remplissage d'un questionnaire. Ce point devra faire l'objet d'études complémentaires à l'avenir.

#### **Classification des indicateurs**

Au terme du premier tour de cotation, les indicateurs – à l'exception des indicateurs de base (voir Tableau 6) – ont été classés en 3 catégories : pertinents, incertains et non pertinents sur la base du **score médian** et de la présence/l'absence d'un **consensus** (voir la méthodologie Tableau 4 : Les cinq étapes de la méthode RAM pour de plus amples explications).

Tableau 6 | Classification des indicateurs au terme du premier tour de cotation

Type	Catégorie	Indicateur	Pertinent	Incertain	Non pertinent	Médiane	DI
Structure	Collaboration	Collaboration multidisciplinaire	x			7	0.23
		Collaboration laboratoire	x			9	0.00
		Concertation équipe	x			9	0.06
	Gestion	Positionnement consultant génétique	x			8.5	0.39
		Critères d'orientation		x		5	0.97
		Obligation de recontacter			x	2.5	0.26
		Coordinateur de qualité		x		6	2.39
Formation	Formation nouveaux collaborateurs		x		6	0.43	
Processus - niveau du centre	Formation	Formation médecins généralistes/ spécialistes	x			8	0.83
		Aptitudes au dialogue, communication patient - médecin		x		3	1.09
	Recherche	Publications	x			8	0.21
	Plaintes	Taux de réaction face aux plaintes	x			7	0.44
	Saturation / efficacité	Occupation des travailleurs	x			7	0.33
		Temps d'accès		x		6	0.22
	Collaborateurs	Satisfaction des collaborateurs		x		6	0.43
Processus - niveau du patient	Orientation	Orientation urgente	x			9	0.13
		Orientation correcte vers centre d'expertise /spécialistes	x			7	0.26
	Suivi	Plan de suivi		x		5	0.85
	Aide psychologique	Information aux familles	x			8	0.29
		Traitement du diagnostic	x			8	0.29
	Communication écrite	Lettre finale - patient		x		8	1.04
		Communication au médecin vers lequel le patient est orienté et/ou généraliste	x			8	0.23
	Info au patient avant consultation	Première consultation		x		6	2.02
Durée totale conseil génétique	Durée		x		6	0.59	

**Remarque :** Si  $D_{li} > 1$ , cela signifie qu'il n'y a pas de consensus entre les experts sur le score de l'indicateur  $i$  en question.

### DEUXIÈME TOUR DE COTATION

Voir aussi les explications relatives à la méthode RAM (Tableau 4 : Les cinq étapes de la méthode RAM).

Le deuxième tour de cotation, selon la manuel de RAM (55), se déroule en 3 étapes :

1. Chaque expert reçoit un document individualisé illustrant la distribution des scores attribués par tous les experts lors du premier tour par rapport aux scores qu'il a lui-même attribués.
2. Ensuite, lors d'une réunion avec tous les experts, les scores seront évalués et analysés et les indicateurs classés comme 'incertains' (score 4-6, ou tout autre score sans consensus) seront discutés.
3. Au terme de cette réunion, les experts réévalueront tous les indicateurs.

## **Deuxième cycle de notation de la méthode RAM, appliquée dans cette étude de faisabilité :**

Etape 1 : Chaque CGH recevait un document individualisé, ainsi qu'un deuxième questionnaire (Annexe 8 Deuxième questionnaire: feedback scores individuels) en mai 2016. Dans le deuxième questionnaire, il était demandé aux centres de préciser une raison qui avait justifié leur choix d'attribuer un certain score aux indicateurs classés comme « incertains » à la suite du premier cycle.

Etape 2 + 3 : Le troisième questionnaire (Annexe 10 Troisième questionnaire : détermination de la liste finale des indicateurs de qualité) a été envoyé aux CGHs le 14 juillet 2016, accompagné d'un document reprenant les résultats du deuxième questionnaire (Annexe 9 Deuxième questionnaire : réponses). Il a été demandé aux CGHs d'attribuer à nouveau un score, allant de 1 (le moins adapté) à 9 (le plus adapté) à tous les indicateurs (sauf ceux de base). C'est sur la base de ces nouveaux scores que la liste définitive des indicateurs de qualité sera dressée.

### **2.5.1.2. Instrument AIRE et Fiches (24)**

Les indicateurs jugés 'pertinents' au terme du deuxième tour de notation seront mis au point à l'aide de l'instrument AIRE (voir paragraphe 2.4.4 Instrument AIRE). Chaque indicateur sera ensuite décrit dans une 'fiche'. Cette fiche d'information sera établie en concertation avec les CGH, au moyen d'un questionnaire qui doit encore être élaboré.

Dans les fiches, les caractéristiques suivantes sont définies pour chaque indicateur : l'objectif, le lien organisationnel, le type d'indicateur, le domaine de qualité, l'écart existant en termes de qualité des soins et les possibilités d'amélioration, l'opérationnalisation, les critères méthodologiques (validité, fiabilité, pouvoir de discrimination), les possibilités d'enregistrement (charges administratives), les limites constatées.

Tableau 7 | Format d'une fiche par indicateur

<Nom de l'indicateur>	
Lien avec la qualité	Court résumé de l'importance de cet indicateur en lien avec la qualité des soins
Définition(s) (AIRE 5.12)	
Numérateur (AIRE 5.12)	
Dénominateur (AIRE 5.12)	Le dénominateur n'est pas d'application dans le cas d'un indicateur structurel
Critères d'inclusion/d'exclusion (AIRE 5.13)	Description précise de la population de patients à laquelle l'indicateur se rapporte. Une définition claire du groupe cible se traduit au final en critères clairs d'inclusion et d'exclusion
Type d'indicateur	Structure/processus/résultat
Domaine de qualité (AIRE 2.4)	Efficacité, sécurité, orientation patient, ponctualité, efficience, égalité

**Le Plan par étapes (paragraphe 2.6) explique comment la mise en œuvre ultérieure des indicateurs, en particulier, et du système de contrôle de la qualité, en général, seront abordés.**

### 2.5.2. AUDITS

Les centres ont été invités à donner leur avis sur la proposition initiale en matière d'audits dans le cadre du premier questionnaire (voir annexe 3 Activités cliniques – premier questionnaire – proposition de système de contrôle de la qualité). Les remarques formulées par les centres ont été prises en compte dans la nouvelle proposition, décrite ci-dessous.

L'annexe 6 Réponses des centres de génétique – premier questionnaire – questions ouvertes reprend les réponses des CGH aux questions ouvertes du premier questionnaire.



### 2.5.2.1. Audits internes

Proposition	
Fréquence	Une fois par an
Coordination	Par un coordinateur de qualité
Déroulement	Sur la base des indicateurs, SOPs et du manuel de qualité central

L'auto-évaluation est un élément important de tout système de contrôle de la qualité. Elle comporte aussi des avantages, non seulement pour l'établissement en tant que tel, mais aussi dans le cadre d'un audit externe. L'auto-évaluation permet non seulement à l'établissement d'identifier ses forces et ses faiblesses, mais aussi de stimuler l'amélioration et la promotion permanentes de la qualité des soins. Les auditeurs externes utiliseront l'auto-évaluation pour esquisser les contours de la visite, tandis que les auditeurs internes utiliseront l'auto-évaluation pour préparer l'audit en profondeur. Il est donc nécessaire d'utiliser des données actuelles. (43;66)

La proposition d'audit interne pour les centres de génétique humaine présente un certain chevauchement avec les audits qui sont déjà organisés par les hôpitaux dans le cadre des accréditations JCI, ISO et NIAZ. Voir aussi le paragraphe 2.3.2 Situation en Belgique : normes et accréditations des hôpitaux.

#### COORDINATION

La coordination serait assurée par un coordinateur de la qualité. Le recrutement d'un coordinateur de la qualité complémentaire, si nécessaire, représente un investissement supplémentaire (voir aussi le paragraphe 2.5.5 Estimations d'investissements).

#### DÉROULEMENT

L'audit se déroulera sur la base des indicateurs de qualité sélectionnés (voir paragraphe 2.5.1 Indicateurs de qualité), des SOP et du manuel de qualité central (voir paragraphe 2.5.4 Manuel de qualité central).

Le coordinateur de la qualité rédige un rapport après l'audit et remplit un tableau de suivi (43;66) en passant en revue les aspects suivants : toutes les décisions prises par le coordinateur de la qualité, le statut de suivi de l'établissement, les actions réalisées, les actions non réalisées et les actions en cours de réalisation. Le coordinateur de la qualité doit suivre les actions sur une base régulière, jusqu'à leur clôture.

### 2.5.2.2. Audits externes

Proposition	
Fréquence	Tous les 5 ans à l'instar du modèle néerlandais / tous les 4 ans en parallèle avec les audits JCI et NIAZ
Auditeurs	Peer review, 4 à 5 auditeurs (2 généticiens issus d'un autre centre, 1 à 2 généticiens étrangers, 1 partenaire 'objectif')
Déroulement	Sur la base des indicateurs, SOPs et du manuel de qualité central

Un audit externe est une évaluation réalisée sur place, lors de laquelle des professionnels apprécient les conditions et la manière dont leurs collègues exercent le métier sur la base de normes prédéfinies, dans le but d'améliorer la qualité des soins.

Il a un caractère consultatif, éducatif (auto-évaluation) et comparatif.

Les aspects qui relèvent de la responsabilité des professionnels seront évalués (orientation professionnelle).

#### COORDINATION

La coordination pourrait être assurée par le Collège de génétique humaine.

### DÉROULEMENT

L'audit se déroulera suivant un protocole établi et un scénario. Les centres recevraient ce scénario avant l'audit, et seraient donc informés des points qui seraient évalués.

Le protocole et le scénario seraient développés au sein d'un groupe de travail à créer.

Au terme de l'audit, un tableau de suivi serait complété (43/66), moyennant un passage en revue des aspects suivants : toutes les décisions prises par les auditeurs externes, le statut de suivi de l'établissement, les actions réalisées, les actions non réalisées et les actions en cours de réalisation. Le tableau doit donner une image actuelle de la situation actuelle.

Les auditeurs rédigeraient un rapport après la visite.

Proposition : un an après le rapport final, un suivi sera organisé pour vérifier dans quelle mesure les actions non réalisées ont été suivies et clôturées par l'établissement de soins.

### AUDITEURS

Propositions :

4 à 5 auditeurs :

- 2 généticiens issus d'un autre centre,
- 1 à 2 généticiens étrangers,
- 1 partenaire 'objectif'

Un CGH (voir annexe 6 Réponses des centres de génétique – premier questionnaire – questions ouvertes) a proposé d'organiser l'audit sous la forme d'un audit conjoint, où deux centres de génétique s'évalueraient réciproquement dans un domaine d'expertise (différent) en ce qui concerne le savoir-faire en matière de recommandations internes.

#### 2.5.3. RECOMMANDATIONS NATIONALES

Voir aussi le paragraphe 3.8 – Adoption et développement de guidelines diagnostiques pour les principales maladies diagnostiquées en Belgique.

Lors des entretiens avec les centres de génétique humaine (voir paragraphe 2.4.2 Réactions (feed-back)), les collaborateurs ont exprimé le souhait de voir des procédures standard également incorporées dans le système de contrôle de la qualité.

De bonnes recommandations nationales, basées sur un consensus, s'avèrent utiles et importantes pour l'uniformité des tests de génétique au travers des différents centres de génétique.

Ce souhait correspond à ce qui se passe au niveau international : nos pays voisins (voir 2.3.2 Situation en Belgique : normes et accréditations des hôpitaux), les instances européennes (voir ci-dessous) et l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (Practice guidelines) (67) ont tous émis des recommandations de bonne pratique. La littérature internationale regorge également d'articles dédiés au développement de recommandations et autres guidelines.

Au **niveau européen**, des recommandations ont aussi été mises au point par les groupes de travail suivants :

- La [European Society of Human Genetics](#) (ESHG) (68-71)
- Eurogentest (72;73)

Au **niveau national**, il existe déjà des recommandations :

La Belgian Society for Human Genetics (BeSHG) : (74) 6 recommandations pour l'analyse du gène CFTR, pour l'analyse FMR1, pour l'analyse génétique dans le cancer du sein et de l'ovaire héréditaire, pour le caryotype postnatal, pour l'array prénatal, pour le NIPT

Le Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) a élaboré 13 recommandations spécifiques pour autant de maladies : (75) le syndrome de Birt-Hogg-Dubé, le syndrome de Cowden, le FAMM, la FAP, le cancer du sein héréditaire, le syndrome de Li-Fraumeni, le syndrome de Lynch, la MEN1, la MEN2, la neurofibromatose de type 1 et de type 2, le phéochromocytome-paragangliome, le syndrome de Von Hippel-Lindau

Quelques propositions émanant des CGH :

- Comment communiquer un diagnostic au patient avec justesse et empathie ?
- Quels tests effectuer dans le cas d'un couple consanguin ?
- Quels tests effectuer dans le cas d'un couple connaissant des problèmes de fertilité ?
- Test prénatal : accord nécessaire sur la manière dont un array se déroule

### **PROPOSITION**

Les recommandations nationales<sup>1</sup> pourrait être rédigées par des groupes de travail. La coordination pourrait être faite par le Collège de génétique humaine. En fonction de l'indication, d'autres spécialistes seraient également impliqués dans la rédaction, sans oublier de demander l'avis des groupes de patients. Cette manière de procéder permet de créer des recommandations à large portée.

Les recommandations nationales auraient un caractère 'consultatif' et non contraignant. En effet, les centres ont parfois aussi des recommandations internes pour certains sujets, lesquelles reposent sur quelques guidelines internationales et sur leur propre expertise. Les recommandations nationales ne doivent dès lors en aucun cas prendre toute la place.

## 2.5.4. MANUEL DE QUALITÉ CENTRAL

Chaque centre possède son propre manuel de qualité, qui se concentre sur les activités du laboratoire. L'hôpital lui-même possède aussi un manuel de qualité en vue d'obéir aux recommandations générales en matière de qualité des soins et de se conformer aux normes qui régissent les accréditations JCI/ISO/ NIAZ.

Actuellement, il n'existe pas encore de manuel de qualité spécifiquement axé sur les activités cliniques au sein d'un centre de génétique humaine.

Or, pour parvenir à un système uniforme de contrôle de la qualité, conformément à l'Article 1.1 de la Convention (paragraphe 1.2. – Mission), un manuel de qualité central doit impérativement être élaboré. Ce manuel servirait alors de cadre général, où les piliers convenus pour soutenir ce système de contrôle de la qualité pourraient être mis en place. Les centres bénéficieraient d'une marge suffisante pour maintenir leurs propres SOP et procédures au sein de ce manuel de qualité, pour autant qu'elles soient au service de l'intérêt global.

Le manuel de qualité servira de fil conducteur durant les audits internes.

## 2.5.5. ESTIMATIONS D'INVESTISSEMENTS

Des investissements sont nécessaires si on veut concrétiser le système de contrôle de la qualité proposé, notamment pour l'embauche de personnel supplémentaire :

- Un coordinateur de la qualité
- Un data manager/une secrétaire médicale

1 Les nouveaux développements, qui surviendront dans un proche avenir (comme la « reverse genetics », par exemple), doivent également être pris en compte dans l'élaboration des nouvelles recommandations.

## 2.6. PLAN PAR ÉTAPES

Pour parvenir à un système uniforme et fonctionnel de contrôle de la qualité des activités cliniques dans lequel toutes les parties concernées se retrouvent, la mise en œuvre se déroulera par phases, étalées sur deux années. Le tableau 8 résume les phases définies et les actions qui y sont associées.

**Tableau 8 |** Phases et actions nécessaires avant le développement et la mise en œuvre d'un système uniforme de contrôle de la qualité pour les activités cliniques (septembre 2016 – août 2018)

<b>Gestion</b>	Mise en place du <b>Comité d'accompagnement (CA)</b> pour superviser les activités Déterminer la composition du CA Tâches les plus importantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>Indicateurs : rédaction d'une fiche pour chaque indicateur 'pertinent', superviser le progrès du projet pilote</li> <li>Recommandations nationales : superviser la préparation d'un plan par étapes et la composition des groupes de travail</li> <li>Manuel de qualité central : superviser le progrès</li> <li>Audits : superviser la composition d'un <b>groupe de travail</b> et la préparation d'un protocole d'audit</li> </ul>
	Installation premières <b>groupes de travail</b> (recommandations nationales, protocole d'audit) en collaboration avec l'INAMI et le Collège de génétique humaine
	Mise en place Secrétariat Scientifique à le WIV-ISP
<b>Indicateurs</b>	<b>Instrument AIRE</b> (voir paragraphe 2.5.1.2 Instrument AIRE et Fiches) Les indicateurs jugés 'pertinents' au terme du deuxième tour de cotation seront mis au point à l'aide de l'instrument AIRE.
	<b>Fiches</b> (voir paragraphe 2.5.1.2 Instrument AIRE et fiches) <ul style="list-style-type: none"> <li>Préparation et envoi du questionnaire par le WIV-ISP aux CGH</li> <li>Rédaction, par le WIV-ISP, d'une fiche pour chaque indicateur 'pertinent'</li> </ul>
	<b>Indicateurs 'pertinents' :</b> La praticabilité de chaque indicateur est évaluée au moyen des fiches élaborées et en étroite concertation avec les CGH.
	<b>Préparer le projet pilote</b> pour les indicateurs de processus et de résultat pertinents : Evaluation méthode de collecte des données : <ul style="list-style-type: none"> <li>Possible d'extraire des données du Registre Central des Maladies Rares ?</li> <li>Mise en place d'un méthode</li> <li>Consultation HealthData concernant la mise en place d'un registre</li> <li>Approche de 2 à 3 centres</li> </ul>
	<b>Démarrage du projet pilote :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dans 2 à 3 centres</li> <li>Enregistrement et collecte de données d'indicateurs pertinents</li> </ul>
	<b>Questionnaire du patient :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluation du questionnaire le plus adapté (Patient Reported Outcome Measures (PROM) / Patient Reported Experienced Measures (PREM))</li> <li>Recherche de Health Literacy</li> </ul>
	<b>Indicateurs 'incertains' :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Réévaluation</li> <li>Élaboration de fiches pour les nouveaux indicateurs pertinents au moyen de l'instrument AIRE</li> <li>Évaluation de l'application des indicateurs dans la pratique</li> </ul>
<b>Audits</b>	<b>Audit interne :</b> (voir paragraphe 2.5.2.1 Audits Internes) Les 8 CGH réalisent leur premier audit interne (après la finalisation du manuel de qualité central et la liste des indicateurs pertinents)
	<b>Audit externe :</b> (voir paragraphe 2.5.2.2 Audits Externes) <ul style="list-style-type: none"> <li>Mise en place d'un groupe de travail chargé d'élaborer le protocole et les recommandations pour l'audit</li> <li>Désignation d'une équipe d'auditeurs:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>2 généticiens belges autre CGH -&gt; établir un calendrier de rotation</li> <li>1 à 2 généticiens étrangers à contacter</li> <li>1 partenaire 'objective'</li> </ul> </li> <li>Exécution premier audit externe : 1 ans après premier audit interne</li> </ul>

<b>Recommandations nationales</b>	Préparation d'un plan par étapes : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pour quelles indications ?</li> <li>• Sur base des indications : composition des groupes de travail</li> <li>• Calendrier</li> </ul>
<b>Manuel de qualité central</b>	Préparation d'une première version : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Les indicateurs structurels 'pertinents' sont intégrés dans le manuel.</li> <li>o Chaque centre désigne un coordinateur de la qualité.</li> </ul>
<b>Europe</b>	Assister à des conférences
	Lecture d'articles, nouvelles recommandations européennes
	Consultations des experts étrangers
	Participations à des projets européens
<b>Output</b>	Premier rapport d'avancement et nouveau plan par étapes
	Rapports de rétroaction descriptifs et analytiques
	Recherche & articles scientifiques
	À la fin de chaque année, le WIV-ISP doit préparer et envoyer au Comité d'Assurance <ol style="list-style-type: none"> <li>1. un rapport d'activités de l'année précédente</li> <li>2. un nouvelle planification pour l'année suivante</li> </ol>

## 2.7. CONCLUSION

Cette étude de faisabilité visait à atteindre un consensus sur les grandes lignes d'un système de contrôle de la qualité pour les activités cliniques.

La réalisation complète et détaillée de ce système fera l'objet d'une phase suivante : la phase de mise en œuvre (voir 2.6 Plan par étapes).

La charge de travail est élevée dans les CGH, notamment en raison du personnel limité. L'une des causes de ce manque d'effectif est qu'il n'existe pas encore de formation officielle pour devenir spécialiste en médecine génétique. Contrairement à d'autres pays de l'UE, la Belgique ne reconnaît pas encore officiellement la profession de « généticien médical », ce qui fait donc obstacle à l'organisation d'une formation spécialisée. Cependant, dès l'instant où le métier sera reconnu, il sera plus facile de former les généticiens et de les attirer dans les CGH (voir aussi 3.8 – Initiatives en matière de formation continue et de reconnaissance du statut de généticien de laboratoire).



## 3. ACTIVITÉS DE LABORATOIRE (AUTEUR : JEAN-BERNARD BEAUDRY)

### 3.1. INTRODUCTION

Un système de qualité applicable aux activités de laboratoire doit se concevoir au-delà de la vérification de la qualité des prestations fournies, qui concerne essentiellement le contrôle externe. Celui-ci est certes un élément primordial, mais il ne peut à lui seul constituer un système de qualité. De même, la norme ISO-15189 (76) de l'Organisation internationale de normalisation (International Organization for Standardization (ISO)), bien qu'elle constitue un squelette important, ne suffit pas non plus à garantir l'existence d'un système de qualité cohérent. Le laboratoire doit également pouvoir proposer les analyses les plus pertinentes face à la question diagnostique posée. Le laboratoire doit pouvoir informer a priori et a posteriori, de façon claire et précise, les implications des différents tests qui seront effectués. Le laboratoire devrait pouvoir communiquer des données pertinentes à la communauté médicale et scientifique. Le laboratoire doit pouvoir disposer de personnel compétent et constamment mis à jour.

Bien que l'essentiel des démarches de qualité applicables à la génétique soient implicitement énoncées dans les règles et normes en vigueur (ISO-15189), il est nécessaire pour les laboratoires de génétique de disposer d'une série de balises communes, harmonisées, notamment dans certains domaines pour lesquels il manque un cadre légal précis, des guides de bonnes pratiques faisant l'objet de consensus national ou international. De même, la poursuite d'objectifs de qualité des prestations des laboratoires de génétique nécessite que ceux-ci disposent de partenaires solides et indépendants, qui puissent contribuer aux efforts des centres vers une qualité en amélioration continue, et qui sachent évaluer dans la transparence les produits et services offerts par les laboratoires.

Cette partie du rapport est consacrée à l'analyse de la situation actuelle dans les laboratoires belges, comparativement à nos voisins européens, et aux propositions d'amélioration des systèmes en place.

### 3.2. CONTEXTE EUROPÉEN

Au niveau européen, certains de nos voisins se sont dotés de structures centralisées qui aident à la surveillance et à l'évaluation des services médicaux et de la qualité, notamment la génétique. Un court aperçu est donné ci-après, basé sur les situations française et néerlandaise.

#### 3.2.1. FRANCE

La France a été le premier pays européen à adopter un Plan national pour les Maladies Rares (77;78). A ce titre, le pays a une certaine avance sur ses voisins. Au cours de son premier plan, la France a nettement développé les centres de référence pour les maladies rares, qui sont répartis géographiquement et en fonction de l'expertise dans les différents domaines de maladies rares reconnus. En revanche, si les réseaux hospitaliers sont mieux développés, il y a eu moins d'efforts au niveau des laboratoires. Comme partout en Europe, les laboratoires sont conscients de la nécessité de se doter de systèmes de qualité selon la norme ISO-15189, mais contrairement à la Belgique, il reste beaucoup de laboratoires qui ne sont pas accrédités. L'accréditation de tous les laboratoires de biologie médicale selon la norme ISO-15189 devra être effective d'ici 2020, suivant un phasage défini (79). Néanmoins, les laboratoires et leurs analyses sont référencés sur le portail Orphanet (80).

En France, principalement deux institutions sont responsables du suivi et de la surveillance des centres de génétique, tant d'un point de vue médical que laboratoire:

- La Haute Autorité de Santé (HAS) a pour mission de contribuer à réguler le système de santé par la qualité (66). La HAS évalue les produits de santé d'un point de vue médical et économique, et est impliquée dans les processus de remboursement. La HAS est responsable de la certification et de l'accréditation des centres et praticiens. Enfin, c'est sous son égide que des comités d'experts, réunis au départ des centres de référence pour les maladies rares, sont chargés de rédiger des guidelines multidisciplinaires (appelés Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins (PNDS) (81)) pour les principales maladies rares diagnostiquées en France.

- L'Agence de Biomédecine, créée en 2004 dans la foulée de l'adoption de la loi de bioéthique, veille à l'application de celle-ci et a pour mission de garantir l'accès des patients aux meilleurs soins dans ce cadre (48). Concrètement, l'Agence effectue des actions d'encadrement, de contrôle et d'évaluation, concernant l'application des nouvelles dispositions et le respect des règles en vigueur. L'Agence analyse également les résultats des activités médicales relevant de sa compétence. Pour la génétique, ceci se fait notamment par le biais d'un rapport annuel transmis par les centres de génétique autorisés à l'Agence.

Etant donné la proximité et la complémentarité de leurs missions, la HAS et l'Agence de Biomédecine ont, depuis 2011, décidé d'actions communes visant à améliorer l'accès aux soins et leur qualité, notamment dans le domaine de la génétique. Parmi les résultats de ces collaborations, on soulignera la publication d'un guide de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle, qui définit les grandes lignes de la qualité des prestations médicales et techniques (82). Enfin, la France ne dispose pas de manière officielle d'un organisme chargé de la centralisation des contrôles externes de la qualité des laboratoires de génétique.

### 3.2.2. PAYS-BAS

Les Pays-Bas offrent un paysage relativement proche du nôtre concernant la génétique. Il y a neuf centres de génétique autorisés aux Pays-Bas : huit centres classiques et un dédié uniquement au cancer. Les laboratoires et leurs analyses sont référencés sur le portail Orphanet (80). Les centres de génétique, les différents domaines et professions qui les constituent sont rassemblés au sein d'une organisation professionnelle, la *Vereniging Klinische Genetica Nederland* (VKGN) (83). Celle-ci est responsable de la centralisation des aspects de qualité cliniques et techniques, des guidelines et recommandations et de la formation continue des professionnels de la génétique.

A côté de la VKGN, l'association-sœur *Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek* (VKGL) est plus spécifiquement en charge des aspects concernant les laboratoires (84). La VKGL abrite des groupes de travail des différents domaines techniques, et organise des commissions chargées du suivi des éléments importants du fonctionnement des laboratoires de génétique : formation, qualité, audits et enregistrements. La VKGL est responsable de la formation et de la reconnaissance des généticiens de laboratoire, une spécialité officielle aux Pays-Bas (contrairement à la Belgique) et dont les critères respectent les recommandations de la société européenne de génétique humaine (European Society of Human Genetics (ESHG)) (68). Les centres suivent les contrôles externes de qualité organisés par les principaux partenaires commerciaux ; il ne semble pas, toutefois, y avoir un partenaire indépendant chargé de la coordination et de la surveillance de ces efforts.

## 3.3. MÉTHODOLOGIE

Pour arriver aux conclusions qui constituent la suite de ce rapport, nous avons eu recours à plusieurs approches:

- Analyse de la littérature scientifique: articles de revue et recherches originales, toujours dans des journaux à comité de lecture, concernant les contrôles de qualité, les développements technologiques (Next Generation Sequencing (NGS), etc.), les aspects éthiques; comptes-rendus et recommandations de sociétés savantes européennes et internationales (ESHG (68), American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (67) etc.).
- Analyse des contextes institutionnels européens: recherche sur les sites des organismes internationaux chargés du suivi des activités de génétique; analyse de textes juridiques et de comptes-rendus internationaux (European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD) (85), Orphanet (80) etc.).
- Analyse de données en provenance des centres de génétique: via les rapports annuels, les informations publiques et les contacts lors d'audits.
- Interactions et collaborations avec les centres de génétique et les groupes de travail: visites régulières sur le terrain, participation aux réunions des groupes de travail (Belgian Molecular



Genetics workgroup (BelMolGen) (86)), recueil d'informations, partage et discussions critiques sur les propositions, leur faisabilité et les besoins spécifiques des centres belges.

### 3.4. PRÉSENTATION DES RÉSULTATS

Au cours de l'étude de faisabilité ayant mené au présent rapport, des interactions régulières avec les centres de génétique et le Collège de Génétique Humaine combinées à une analyse de la littérature scientifique ont permis de mettre en lumière plusieurs thématiques qui concernent directement ou indirectement la qualité des prestations de laboratoire et pour lesquelles une attention spécifique est requise dans le futur. Les thématiques identifiées sont les suivantes:

- coordination des programmes d'évaluation externe de la qualité (EEQ) (voir 3.5)
- conservation et archivage des données et du matériel – (voir 3.6)
- harmonisation des pratiques diagnostiques via des Guidelines – (voir 3.7)
- formation continue en matière de qualité et reconnaissance de statuts – (voir 3.8)
- adaptation du consentement éclairé aux développements technologiques – (voir 3.9)
- centralisation, développement de bases de données (y compris génomiques)

Etant donné les fortes connexions des activités de laboratoire avec des activités purement cliniques en amont et en aval des analyses, plusieurs de ces thématiques requièrent une approche multidisciplinaire qui dépasse le cadre strict des activités de laboratoire. On insiste donc sur le fait qu'une séparation conceptuelle entre la clinique et le laboratoire n'a pas beaucoup de sens dans le cadre de la mise en place d'un système global de qualité applicable à la génétique.

Les thématiques identifiées ont été élaborées en partenariat avec les centres de génétique et les groupes de travail issus de la Société Belge de Génétique Humaine (Belgian Society for Human Genetics (BeSHG)) (74). Par ailleurs sur base de ces thématiques, des propositions ont été ébauchées, qui ont été discutées en Comité d'Accompagnement. Dans la présente partie du rapport qui concerne les activités de laboratoire, les thématiques et les propositions qui découlent du partenariat précité forment l'essentiel du document. La thématique concernant les bases de données est une thématique complexe qui couvre à la fois l'enregistrement des données des tests génétiques et le développement de bases de données pour le stockage de l'information génétique. L'enregistrement des tests est traité séparément dans une partie du rapport global, et le développement de bases de données est un projet qui dépasse le cadre de la présente étude.

### 3.5. CENTRALISATION DES PROGRAMMES D'ÉVALUATION EXTERNE DE LA QUALITÉ DANS LES LABORATOIRES DE GÉNÉTIQUE

#### 3.5.1. CONTEXTE

Le rapport du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE) en 2007 préconisait l'accréditation des laboratoires de génétique selon la norme ISO-15189 (6). L'AR de 2013 réformant l'Article 33 de la nomenclature des soins de santé rendait obligatoire, au 1er janvier 2014, l'accréditation ISO-15189 des laboratoires de génétique pour au moins 80% de leurs activités (5).

Les 8 centres de génétique sont en effet accrédités selon la norme ISO-15189. Le respect des principes de la norme est régulièrement vérifié par les audits de l'Organisme belge d'Accréditation (BELAC) (87). Il subsiste une légère ambiguïté quant à la signification des '80%' stipulés dans l'AR définissant l'Article 33 de la nomenclature des soins de santé (5), ce taux pouvant être interprété soit comme l'équivalent de 80% du volume total d'activités, soit comme l'équivalent de 80% du total du portefeuille disponible.

Cette distinction est significative. En effet, l'analyse de certains rapports d'activité des centres<sup>2</sup> montre que la majorité du volume annuel d'analyses concerne un nombre restreint de tests, chacun représentant un volume important. En revanche, la majorité de la diversité du portefeuille d'analyses concerne des tests de faible, voire très faible volume, qui collectivement représentent une proportion relativement modeste du volume d'activités. Néanmoins, les centres reconnaissent globalement le consensus selon lequel l'accréditation concerne 80% de la diversité du portefeuille.

Pratiquement il n'est pas évident de déterminer avec précision, pour chaque centre, s'il est effectivement accrédité pour 80% de son portefeuille, étant donnée la variabilité et le caractère parfois incomplet des informations contenues dans les rapports annuels. Toutefois, il apparaît – après que le WIV-ISP a visité tous les centres et assisté à des audits BELAC dans plusieurs centres – que les laboratoires de génétique sont organisés selon les exigences de la norme ISO-15189. La réalisation des analyses obéit à ces principes indépendamment de l'accréditation du paramètre considéré. Les mêmes personnes effectuent les analyses accréditées et non-accréditées selon les mêmes critères de qualité. Les paramètres non-accrédités effectués en Belgique rassemblent majoritairement des analyses en cours d'implémentation, des paramètres pour lesquels il n'existe pas de contrôles de qualité externe ou des analyses dont la fréquence est si rare qu'elle n'a pas jusqu'à présent justifié l'introduction d'un dossier de validation auprès de BELAC.

### 3.5.2. PARTICIPATION DES CENTRES AUX EVALUATIONS EXTERNES DE LA QUALITÉ (EEQ)

Depuis plusieurs années, les centres de génétique se soumettent à divers programmes d'évaluation externe de la qualité (EEQ). Les différents programmes suivis par les centres sont communiqués annuellement à l'INAMI<sup>3</sup>. Dans leurs rapports annuels à l'INAMI, les centres de génétique indiquent les programmes EEQ qu'ils suivent ou ont suivis au cours de l'année écoulée. Il convient de souligner le dynamisme et la bonne volonté des centres en la matière. Signalons toutefois que le manque d'harmonisation des formats des rapports ne facilite pas l'interprétation critique de la participation des centres aux EEQ.

L'AR révisant l'Article 33 de la nomenclature précise que les centres doivent participer aux EEQ organisées par le WIV-ISP. Actuellement, le WIV-ISP organise un nombre restreint d'EEQ pour la génétique<sup>4</sup>. En l'absence d'une coordination centralisée des efforts, chaque centre participe à des programmes différents, selon ses propres critères. Ainsi, il se peut que deux centres suivent des programmes différents pour l'évaluation de paramètres identiques. Il en résulte une difficulté à évaluer efficacement et comparative-ment la qualité des prestations techniques dans les centres de génétique en Belgique.

### 3.5.3. COORDINATION ET ORGANISATION DES PROGRAMMES EEQ AXÉS SUR LA GÉNÉTIQUE

Afin de rendre l'organisation des EEQ plus efficace, il est nécessaire de recourir à un partenaire indépendant et disposant de l'expertise nécessaire pour le choix et l'organisation ainsi que le suivi scientifique des contrôles. Par son implication accrue dans les programmes EEQ destinés à la génétique, ce partenaire doit apporter son aide dans:

- la sélection des programmes EEQ les plus appropriés;
- l'inscription des centres aux programmes EEQ;
- la coordination logistique éventuelle des EEQ;
- le secrétariat et le suivi scientifique (incluant le rapport national global comparativement aux pays étrangers);

2 Le manque d'uniformité des rapports – dû à l'absence d'un canevas commun – rend difficilement interprétables les informations qu'ils contiennent et ne permettent pas d'analyses statistiques détaillées. Néanmoins certains rapports permettent de dégager des tendances globales. Ce manque d'uniformité est discuté par ailleurs et fait l'objet de propositions par le WIV-ISP. Les rapports annuels sont centralisés à l'INAMI.

3 Les rapports des centres à l'INAMI sont transmis au WIV-ISP pour une utilisation confidentielle et ne sont pas disponibles publiquement.

4 Citons néanmoins les analyses moléculaires du Facteur V de Leiden, Facteur II et RH1.

- les initiatives de feedback éducatif destiné à aider les centres à améliorer leur performance si nécessaire;
- un retour global vers le Collège de la performance des centres.

A ce stade il convient d'apporter une précision quant à la nature des activités techniques des centres de génétique. Deux caractéristiques peuvent être mises en évidence : la rareté et la diversité.

### 3.5.3.1. Rareté et diversité des analyses sont au cœur de l'activité des centres de génétique

La rareté des analyses tient au fait qu'elles concernent pour la plupart des maladies rares voire très rares, pour lesquelles il existe relativement peu d'expertise. Sur base des rapports annuels transmis par les centres à l'INAMI, il est difficile d'obtenir des comparaisons statistiques solides entre les centres. Toutefois on peut estimer qu'environ 80% des paramètres moléculaires disponibles dans les centres en Belgique sont mesurés moins de 50 fois par an (et environ 30% des paramètres mesurés moins de 20 fois par an)<sup>5</sup>. Cette rareté a pour conséquence que, pour la majorité des paramètres disponibles en Belgique, il n'existe pas de programme EEQ. Précisons qu'il ne s'agit pas là d'une spécificité belge mais d'une tendance globale.

La diversité des analyses a trait au grand nombre de maladies rares connues à ce jour (entre 6.000 et 8.000 selon Orphanet (80)). Il est ainsi illusoire d'imaginer disposer de programmes EEQ pour l'entièreté de ces maladies et/ou de ces paramètres, et ce indépendamment de leur rareté éventuelle. D'après les informations communiquées par le groupe de travail BelMolGen (86), environ 85% des analyses moléculaires disponibles en Belgique sont des spécialités : cela signifie que, pour toute analyse moléculaire disponible en Belgique, il y a 85% de chances que ladite analyse ne soit proposée que dans un seul laboratoire<sup>6,7</sup>. Ceci rend difficile, dans la pratique, l'organisation de programmes d'échanges interlaboratoires en Belgique. Il en résulte que pour une partie assez importante des paramètres, il se présente un manque au niveau d'un contrôle externe.

### 3.5.3.2. Vers un système EEQ basé sur les méthodes comme complément et alternative aux programmes EEQ traditionnels en génétique humaine

Ces spécificités du diagnostic génétique incitent les professionnels du domaine à trouver des solutions alternatives afin d'assurer autant que possible la qualité des prestations. Depuis quelques années, des programmes d'évaluation basés sur les méthodes (method-based proficiency testing (mbPT)) et non sur les paramètres ont été développés. En effet, si le nombre de paramètres est très élevé, il n'en demeure pas moins que ces paramètres sont mesurés grâce à la mise en œuvre de techniques qui, elles, sont en nombre limité. Une analyse internationale a montré récemment que 93% des analyses de génétique moléculaire recourent au séquençage, 23% à la transcription-amplification, 27% à l'analyse de duplication/délétion, 18% au criblage de mutations, et 2% à la recherche des profils de méthylation (88). Par exemple, si deux paramètres différents sont mesurés par la méthode du séquençage de Sanger, la mesure des deux paramètres suivra un protocole quasi identique, ne différant que dans l'amorce spécifique à chacun des deux paramètres considérés.

Dès lors, des professionnels estiment que, pour les paramètres pour lesquels il n'existe pas de programme EEQ, on peut considérer que la qualité présente des garanties suffisantes si et seulement si l'en-

5 Ces estimations sont basées sur les données contenues dans certains des rapports des Centres à l'INAMI. Une analyse complète comparative des 8 centres n'est pas réalisable car, en raison des différents formats utilisés, certains centres ne communiquent pas d'information chiffrée détaillée sur leurs volumes de tests.

6 Données obtenues par compilation de la « liste BelMolGen » disponible sur le site [www.beshg.be](http://www.beshg.be) ; il est à noter que le site internet de la BeSHG a été très récemment réorganisé et que – dans le format actuel (au 5 janvier 2016) – il n'est plus possible d'accéder à cette liste.

7 Les analyses sont réparties de façon relativement équitable entre les 8 centres ; chaque centre a un portefeuille de diversité comparable aux autres centres et possède un taux de spécialité comparable au niveau des analyses moléculaires (sources : liste BelMolGen et rapports annuels INAMI).

semble des techniques mises en œuvre pour mesurer ces paramètres sont effectivement contrôlées et maîtrisées (88).

Il convient de remarquer que beaucoup de programmes mbPT existent depuis un nombre d'années restreint, ce qui ne permet pas une analyse longitudinale profonde de leur capacité à bien évaluer les techniques considérées. Citons le programme d'évaluation NGS (89) en collaboration entre United Kingdom National External Quality Assessment Service (UKNEQAS) (90) et European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) (91) qui en est à sa troisième année. Ainsi, ce n'est que progressivement que les mbPT s'imposeront durablement comme une alternative crédible aux programmes EEQ classiques là où ceux-ci ne sont pas disponibles.

L'article 33 de la nomenclature INAMI sur les prestations en génétique humaine (5) précise que les centres de génétique doivent être accrédités selon la norme ISO-15189 (76) pour 80% de leurs analyses. La norme précise, au point 5.6.3.2, qu'au cas où un programme EEQ n'est pas disponible pour un paramètre donné, 'le laboratoire doit développer d'autres approches et fournir la preuve objective permettant de déterminer l'acceptabilité des résultats d'analyse'. Outre l'utilisation de matériaux de référence pas toujours disponibles, le recours à l'évaluation formelle des techniques utilisée constitue, là encore, une garantie supplémentaire de la validité et de la qualité des analyses proposées.

### **3.5.3.3. Enregistrement des techniques et méthodes utilisées dans les centres de génétique en Belgique**

Afin de faciliter l'évolution et l'évaluation critique des EEQ de type mbPT, les centres devront fournir une liste détaillée des techniques qu'ils utilisent dans leur activité diagnostique de routine. Ceci permettra d'évaluer annuellement les besoins en couverture mbPT, favorisant ainsi la mise sur pieds des programmes EEQ à suivre en concertation avec le partenaire indépendant. Cette initiative peut être entamée rapidement car la plupart des éléments nécessaires à sa mise en place sont disponibles, soit directement auprès des centres moyennant un effort minimal, soit dans les rapports, soit dans la littérature, soit par une recherche internet. Le nombre restreint de laboratoires facilite les discussions et un premier effort de centralisation des EEQ est réalisable dès la première année.

Chaque centre fournira (annuellement) la liste des techniques utilisées. Idéalement les centres fourniront aussi une estimation de la diversité et du volume des analyses concernées par ces techniques. Les informations des 8 centres seront comparées afin de mettre en évidence les éléments communs et les éléments spécifiques. Sur base des rapports INAMI et d'une analyse de la littérature et d'internet, les partenaires établiront la liste des programmes mbPT disponibles pour ces techniques et quels sont ceux qui sont éventuellement déjà suivis par les centres.

Le partenaire indépendant organisera une concertation avec le Collège et des représentants de chaque centre avant le début de l'année, à un moment (à déterminer) où les fournisseurs principaux ont publié leurs listings de programmes EEQ pour l'année à venir. En concertation avec les partenaires on décide quels seront les programmes mbPT suivis au cours de l'année à venir. Le coordinateur publie la liste des mbPT et se charge d'inscrire à chacun des programmes mbPT tous les centres utilisant la technique concernée. Le suivi administratif sera assuré par le partenaire indépendant.

44 Le développement progressif du registre des tests génétiques (voir chapitre 4) facilitera à l'avenir la mise à jour des techniques utilisées.

### **3.5.3.4. Elaboration de programmes uniformisés EEQ**

L'élaboration des programmes EEQ se fera, sur base annuelle, en concertation directe avec les parties prenantes (Centres, Collège, partenaire indépendant):

- Les parties prenantes élaboreront la liste des schémas EEQ complets ainsi que des évaluations sur base des méthodes et techniques. Pour une partie, ces informations peuvent être récoltées

directement sur base des rapports annuels des centres à l'INAMI, censés lister les différents EEQ suivis.

- Il est important que les partenaires puissent échanger leurs expériences concernant les programmes suivis et la qualité des fournisseurs. Le prix-coût des programmes et le suivi pourront être évalués de manière critique afin d'aider à sélectionner les programmes EEQ les plus pertinents et les meilleurs fournisseurs. Les parties prenantes adopteront à ce sujet une démarche basée sur le consensus et la concertation.
- Chaque centre établira une liste des différentes techniques utilisées dans son(ses) laboratoire(s). Par 'technique' on entendra l'approche globale appliquée (ex : test prénatal non invasif (Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT)), séquençage de Sanger, Fluorescent in situ hybridization (FISH)), et non l'ensemble des actes techniques individuels appliqués à la mise en œuvre de l'approche. A ce sujet on agira en concertation avec BELAC (87) afin de faciliter la lecture du scope des laboratoires.
- Les schémas complets seront décidés en concertation, avec pour objectif d'assurer une couverture la plus large possible des principales activités des centres, tout en évitant les redondances. Dans la mesure du possible on pourra privilégier des programmes couvrant des activités offertes par plusieurs centres.
- Au minimum, l'entièreté des techniques devront être couvertes par des programmes EEQ pour autant qu'ils existent.
- Pour chacun des programmes EEQ ou mbPT choisis, tous les laboratoires proposant dans leur catalogue les paramètres et/ou techniques et/ou maladies concernées seront censés participer ensemble aux EEQ décidés.
- Les laboratoires resteront libres, en outre, de participer à des programmes EEQ supplémentaires de leur choix. Mais ce genre de participation ne devrait pas être invoqué comme une dispense de participer à un programme EEQ décidé et couvrant des paramètres et/ou activités similaires.
- Le partenaire indépendant assurera l'organisation et la coordination des programmes EEQ, mais n'assumera pas, dans un premier temps, le rôle de fournisseur. Il assurera les missions suivantes:
  - o sur base du programme décidé avec le Collège et les centres, inscriptions des laboratoires aux programmes EEQ;
  - o le cas échéant, un support logistique pour l'expédition des échantillons et la collecte des rapports;
  - o la collecte des rapports d'évaluation des programmes EEQ et le suivi des efforts éventuels à entreprendre par les laboratoires pour remédier aux erreurs survenues lors des programmes EEQ;
  - o à la demande des centres, négociation auprès de certains fournisseurs une adaptation des prix des prestations si ceux-ci sont jugés inappropriés, notamment en comparaison avec des programmes EEQ similaires;
  - o la Rédaction d'un rapport global et d'un annuaire National pour les EEQ effectués

### 3.5.3.5. Proposition d'implication du WIV-ISP dans l'organisation des EEQ

Une implication plus directe du WIV-ISP dans l'organisation des EEQ pour la génétique contribuera très probablement à harmoniser les pratiques en la matière. Le WIV-ISP a une longue expérience dans l'organisation et la fourniture de services EEQ pour divers laboratoires médicaux en Belgique et à l'étranger, selon la norme ISO-17043 (92). L'expertise reconnue du WIV-ISP doit contribuer, dans le cas de la génétique, à augmenter la visibilité des programmes EEQ, améliorer la transparence de ces programmes, et soulager la charge administrative des centres notamment par l'apport d'un soutien logistique.

Dans un premier temps le WIV-ISP ne pourra pas jouer un rôle prépondérant en tant que 'fournisseur EEQ' pour les activités liées à la génétique:

- La sélection d'échantillons adéquats requiert une base de données et une banque de matériel de référence que le WIV-ISP ne possède pas à l'heure actuelle, mais pourrait être acquise avec la collaboration des centres.
- L'analyse et l'évaluation des paramètres de qualité des EEQ requièrent une expertise technique qui n'est pas actuellement présente au sein du WIV-ISP, notamment dans le domaine du NGS, mais sera acquise à court terme.

- De nombreux programmes EEQ, y compris organisés en Belgique, existent déjà depuis plusieurs années et ont une expérience reconnue dans l'organisation et la fourniture de programmes EEQ adaptés.
- Les centres de génétique, qui participent à la plupart de ces programmes EEQ, sont idéalement placés pour évaluer le sérieux et la valeur ajoutée de ces programmes EEQ. L'expérience de terrain des centres vis-à-vis des fournisseurs EEQ doit être prise en compte dans l'élaboration des schémas sur base annuelle.
- Il est à noter que l'acquisition par le WIV-ISP d'une telle expertise est parfaitement réalisable à moyen terme si les moyens matériels lui en sont octroyés.

Il existe d'autres exemples d'organismes responsables du suivi national des EEQ qui ne soient pas nécessairement fournisseurs. Par exemple en Suisse, l'organisme Qualab (93) est chargé d'établir les programmes minimaux des EEQ des laboratoires médicaux, y compris en génétique. Qualab désigne un nombre limité de fournisseurs officiels et établit la liste des contrôles EEQ à suivre. Il est à noter toutefois qu'en matière de génétique le programme proposé par Qualab est assez restreint. En France, le processus d'accréditation des laboratoires médicaux est en cours, et il n'y a pas encore d'organisation formelle centralisée des programmes EEQ.

### 3.5.3.6. Phasage des activités

Dans l'hypothèse où le WIV-ISP est désigné pour assurer la coordination des EEQ, l'Institut dressera dès l'année suivante la liste exhaustive des techniques utilisées en génétique et des programmes suivis par les centres. Une recherche d'informations permettra de trouver, pour chaque technique, les programmes EEQ et mbPT existants et leur éventuelle évaluation longitudinale. En concertation avec les centres ; le WIV-ISP proposera l'inscription de tous les centres aux mêmes programmes EEQ et mbPT, là où applicable. Notons que dans certains cas, les centres proposant des activités semblables suivent des programmes identiques. Citons l'exemple du Cystic Fibrosis (CF)-Network, programme principal d'EEQ pour la mucoviscidose. Ce programme est suivi par tous les centres.

Dans une phase ultérieure, afin d'augmenter progressivement la disponibilité de matériels de référence et la couverture spécifique des paramètres par des programmes EEQ ou d'échanges interlaboratoires, le WIV-ISP apportera un soutien logistique et/ou administratif pour :

- La collection et le stockage de matériels de référence issus de différents laboratoires (échantillons sanguins, lignées cellulaires immortalisées etc), en particulier pour les pathologies pour lesquelles les centres présentent une spécialité ou revendiquent une expertise par ailleurs peu partagée.
- La recherche de partenaires extérieurs pour l'organisation de – ou la participation à – des programmes d'échanges interlaboratoires pour les spécialités pour lesquelles il n'existe pas de programme EEQ commercial complet.

## 3.6. HARMONISATION DES PRATIQUES DE CONSERVATION DU MATÉRIEL ET DES DONNÉES BIOLOGIQUES AU SEIN DES CENTRES DE GÉNÉTIQUE

Au cours de l'étude de faisabilité, les centres ont déclaré éprouver des difficultés à se situer par rapport à l'interprétation du cadre légal définissant la conservation du matériel et des données biologiques.

### 3.6.1. LIMITES DU DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE

Il est nécessaire dans ce cadre de clarifier les limites du diagnostic génétique, dès lors que les textes précisent qu'une '*partie suffisante et pertinente [du matériel humain doit être] conservée pour établir, parfaire ou compléter le diagnostic ou le traitement du donneur sur base de nouvelles données scientifiques*' (94).

Ceci pose une série de problèmes aux centres. Ils estiment en effet que les textes ne sont pas adaptés à la réalité de la génétique, à l'évolution des techniques et aux exigences particulières des techniques utilisées.

- Tous les outils technologiques n'utilisent pas les mêmes quantités de matériel. Obtenir la séquence génomique d'un patient nécessite une fraction de l'échantillon sanguin prélevé, laissant effectivement une partie disponible pour d'éventuelles futures analyses. Par contre, dans l'état actuel de la technologie, la réalisation d'une analyse NIPT engage la totalité de l'échantillon sanguin prélevé chez la mère.
- La technologie évoluant très vite, il faut se poser la question de la pertinence de conserver à long terme des données génomiques issues du NGS. Il pourrait être plus avantageux, plus efficace ou moins onéreux à moyen terme d'effectuer une nouvelle analyse avec de nouveaux échantillons et une technologie plus avancée pour obtenir des réponses affinées que les technologies actuelles ne permettraient pas d'obtenir.

Par ailleurs, en termes de NGS il existe selon les pays une grande variété de règles en vigueur pour le stockage des données:

- Le **Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA)** (95) requiert la conservation des rapports d'analyse pendant au moins deux ans ; par ailleurs il recommande de stocker certains types de fichiers issus du NGS pour une période aussi longue que possible (sans toutefois préciser la longueur) afin de parer à l'éventualité d'une nouvelle demande d'interprétation des variants génétiques.
- Les **guidelines NGS de Eurogentest** (96) recommandent que les laboratoires « prennent des initiatives pour le stockage à long terme des données pertinentes » tout en précisant que différents guides de bonnes pratiques suggèrent des pratiques différentes (voir Eurogentest NGS Guidelines, p.38-39 et références citées).

En outre, le développement progressif du séquençage haut débit rend possible l'émergence d'une forme de la génétique humaine à vocation davantage prédictive que diagnostique. Par exemple, il est désormais possible de faire stocker par des firmes privées la séquence de l'ADN d'individus sur une base de données de type cloud centralisée par Google (Google Genomics) (97) afin de permettre l'analyse des caractéristiques du génome au cours du temps – en fonction de l'évolution des connaissances en médecine prédictive par exemple – et indépendamment d'une question médicale ou diagnostique ayant donné lieu initialement à l'obtention de la séquence génomique du patient. Cela pose alors la question de la limite de la génétique diagnostique et également de la durée de conservation des données. Le diagnostic génétique a pour objectif de répondre à une question médicale. Il ne s'agit pas a priori d'un service de médecine prédictive destinée à suivre les patients tout au long de leur vie. Cela doit être clarifié. Signalons également les efforts actuels du Centre du Cancer (98) et de Healthdata.be (99) au sujet de ces thématiques.

### 3.6.2. CRÉATION D'UN GROUPE DE TRAVAIL CHARGÉ DES QUESTIONS LÉGALES APPLICABLES À LA GÉNÉTIQUE

On propose que soit mis sur pieds un Groupe de Travail, qui soit dirigé par le Collège de Génétique en collaboration avec le WIV-ISP. Si l'action principale dudit Groupe portera essentiellement sur les aspects technologiques, l'on peut envisager d'élargir à des questions légales qui concerneraient davantage les activités cliniques.

- Le groupe de travail aura pour mission de formuler des propositions d'adaptation des textes applicables à la génétique en fonction des évolutions technologiques et de l'organisation des centres de génétique.
- Il devra veiller à ce que les spécificités des techniques utilisées (notamment en matière de quantité de matériel restant, de type de données à conserver etc.) soient clairement prises en considération.
- Le Groupe de Travail aidera à clarifier, pour les différentes techniques mises en œuvre, le type de données et de matériel conservés, la façon de les archiver et la durée de la conservation.
- Etant donné les évolutions du paysage technologiques, le Groupe de Travail œuvrera de façon non seulement réactive mais aussi proactive, anticipant ainsi les problèmes éventuellement à craindre dans le futur. Une façon claire et transparente d'agir en la matière fait aussi partie des démarches de qualité.

- Les adaptations devront être suffisamment claires pour que les pratiques soient harmonisées entre les centres, ce qui n'est pas le cas actuellement.
- Le WIV-ISP apportera un soutien administratif, logistique et scientifique aux démarches du Groupe de Travail.
- Le Groupe de Travail étendra ses réflexions au développement des compagnies privées qui proposent désormais des services de tests génétiques en dehors des centres.
- Aux Pays-Bas, la VKGL (84), organisme professionnel chargé des aspects de la qualité du diagnostic génétique, a déjà mené de pareilles réflexions et adopté des recommandations concernant notamment la conservation des données et du matériel biologique en fonction du type de technologie (100). Leurs travaux serviront de source d'inspiration.

### 3.6.3. PHASAGE DES ACTIVITÉS

Le groupe de travail peut être mis sur pieds rapidement. Par un projet et un appel à candidatures centralisé au WIV-ISP, des experts des laboratoires belges et des experts étrangers (membres cooptés, notamment néerlandais vu le travail accompli en la matière) constitueront ce groupe. Idéalement, des responsables belges de chaque discipline technique de la génétique en feront partie. Des responsables informatiques (pour le stockage des données) et des spécialistes des questions juridiques seront également conviés. Le groupe de travail élaborera alors au cours de l'année suivante des propositions concrètes permettant l'adaptation du cadre aux spécificités de la génétique.

Le groupe livrera une analyse de la situation actuelle en Belgique, ainsi qu'une analyse de la situation de pays européens ayant abordé la question (notamment mais pas exclusivement les Pays-Bas). Sur base de cette double analyse, les experts formuleront des propositions d'adaptation qu'ils défendront auprès du législateur. A terme le groupe de travail pourra servir de base à la mise en place d'une initiative au niveau européen.

## 3.7. ADOPTION ET DÉVELOPPEMENT DE GUIDELINES DIAGNOSTIQUES POUR LES PRINCIPALES MALADIES DIAGNOSTIQUÉES EN BELGIQUE

L'article 33 de la nomenclature (5) précise que, sur base du formulaire de demande fourni par le médecin prescripteur, le médecin généticien pourra décider ou refuser d'effectuer les analyses demandées ou réaliser d'autres analyses plus appropriées.

Les centres de génétique en Belgique ne disposent pas toujours de lignes directrices suffisamment claires quant à la marche à suivre face aux tableaux cliniques auxquels ils sont confrontés dans leur pratique:

- Le site de la BeSHG (74), qui sert de support global d'information pour les centres de génétique, recèle un nombre limité de guidelines diagnostiques pour quelques-unes des maladies et techniques les plus fréquentes. Il convient de souligner les progrès importants effectués au cours de l'année 2015, par l'introduction progressive de nouvelles lignes directrices, notamment en provenance du KCE (101). Ces guidelines ne proposent pas toujours de trajet diagnostique précis.
- Plusieurs centres ont déploré qu'en l'absence de lignes directrices claires, il manque une harmonisation des pratiques notamment quant aux tests proposés pour diagnostiquer une maladie ou un groupe de maladies. L'exemple a été cité du développement de panels NGS pour des maladies cardio-vasculaires. Plusieurs centres belges proposent un panel NGS, mais en l'absence de guidelines et d'une concertation, les panels proposés ne sont pas identiques entre les centres. Il en résulte qu'un patient ne recevra pas le même service selon qu'il s'adresse à l'un ou à l'autre des centres belges. Cela n'est pas souhaitable et idéalement il faudrait, pour la plupart des maladies, définir un niveau minimal de pratique garantissant la bonne prise en charge du patient et de sa maladie, quitte à permettre aux centres d'offrir davantage de service.
- Le trajet diagnostique ou '*diagnostic routing*', concept décrit par Weiss et al. (102), s'attache à définir la séquence de tests et le flux des échantillons pour une maladie considérée et à l'inscrire dans un diagramme reprenant les diverses étapes et leurs conséquences. Cette approche a le mérite de clarifier d'avance la suite d'événements et de contribuer à apporter le meilleur diagnostic possible



pour une maladie. A ce titre le recours systématique au *diagnostic routing* doit être considéré comme une démarche de qualité.

- En l'absence de telles informations, il n'est pas possible de savoir avec précision sur base de quel tableau clinique on effectuera un test génétique de confirmation, ni le type et la séquence de tests auxquels il sera fait recours.

Plusieurs pays européens se sont dotés, pour un nombre croissant de maladies, de guidelines précis concernant les principales maladies et groupes de maladies pour lesquels un diagnostic est possible dans le pays concerné. A ce titre, le cas de la France fournit un exemple instructif:

- Les maladies rares ont été regroupées en 18 groupes de maladies rares, en fonction de caractéristiques communes (types d'organes, période de la vie etc.).
- Pour ces (groupes de) maladies rares, des centres de référence ont été désignés.
- Les centres de référence regroupent une série d'experts multidisciplinaires des maladies concernées, que ce soit au niveau du diagnostic, du traitement ou du suivi.
- Ces experts ont reçu la charge, lors du premier puis du second plan maladies rares, de produire des *Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins* (PNDS) destinés à tous les professionnels impliqués dans lesdites maladies (81).
- Selon la HAS qui coordonne les activités maladies rares, 'L'objectif d'un PNDS est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'une maladie rare donnée. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire.' (81). Le développement des PNDS contribue ainsi clairement à la qualité des prestations de diagnostic et de soins pour les maladies rares qui en bénéficient.
- Les experts des centres de référence rédigent de tels PNDS sur base d'un modèle fourni par la HAS (103). Ce modèle uniformisé permet à tous les centres de référence de rédiger leurs recommandations selon un canevas harmonisé, ce qui facilite l'adoption généralisée de ces recommandations parmi les professionnels.
- Entre 2006 et 2015, environ 60 PNDS ont été rédigés sous l'égide de la HAS, et sont régulièrement mis à jour suivant l'évolution des connaissances cliniques et techniques.
- Pour les maladies qui ne font pas encore l'objet de PNDS formalisés, la HAS a prévu un guide de bonnes pratiques générales définissant globalement les approches à favoriser par les centres de génétique pour proposer des analyses génétiques appropriées dans le respect des caractéristiques du patient (82).

### 3.7.1. VERS UNE INTÉGRATION DU DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE DANS UNE PRISE EN CHARGE GLOBALE DES MALADIES RARES

Il ne faut pas perdre de vue que, bien que le diagnostic génétique soit souvent la porte d'entrée des patients vers les soins, il doit se concevoir comme un échelon dans la prise en charge globale de la maladie, depuis la reconnaissance des symptômes ou des risques jusqu'au suivi médical du patient.

Dès lors il apparaît pertinent d'élaborer des recommandations qui dépassent le cadre strict du diagnostic génétique et envisagent la prise en charge du malade dans sa globalité. Même si l'on borne l'analyse aux aspects purement diagnostiques, on doit considérer qu'en dehors des tests génétiques il existe des alternatives permettant dans certains cas la pose d'un diagnostic rapide et efficace (voir notamment les tests diagnostiques non génétiques couverts par l'Action 1 du Plan (1)).

La démarche diagnostique doit donc être intégrée et la valeur ajoutée du test génétique doit être évaluée. Cette intégration doit se faire dans le cadre de comités d'experts des maladies rares et la mise sur pieds de recommandations précises où le trajet diagnostique est indiqué. Les avantages de ces recommandations seront:

- d'offrir aux professionnels de la santé une meilleure vue d'ensemble de la prise en charge de la maladie;
- de fournir un aperçu clair et transparent du type de tests effectués pour poser le meilleur diagnostic possible, en fonction des cas rencontrés (*diagnostic routing*);

- de permettre une harmonisation des pratiques diagnostiques en Belgique pour une pathologie donnée;
- de favoriser une prise en charge globale de la maladie prenant en considération le bien-être du patient.

Néanmoins, en attendant le développement significatif des centres de référence, les centres de génétique peuvent déjà améliorer la transparence des activités en se dotant de manuels diagnostiques reprenant les diverses étapes de tests effectués en fonction des cas rencontrés.

### 3.7.2. CRÉATION D'UN GROUPE DE TRAVAIL AYANT POUR BUT L'ÉLABORATION ET L'ADAPTATION DE GUIDELINES MULTIDISCIPLINAIRES POUR LE DIAGNOSTIC ET LA PRISE EN CHARGE DES PRINCIPALES MALADIES RARES

La première étape permettant cette intégration serait de généraliser la mise en place de centres de référence et d'expertise multidisciplinaire. Le développement de ces réseaux est un des souhaits du Plan Belge. La plupart des maladies en Belgique ne disposent pas de tels centres, ce qui ne facilite pas la circulation d'informations multidisciplinaires. Et il est probable que certaines maladies très rares ne fassent pas, dans un futur envisageable, l'objet d'un haut niveau d'expertise justifiant la mise en place de recommandations spécifiques. Nous envisageons donc le développement de guidelines multidisciplinaires à plusieurs niveaux, en fonction de l'expertise disponible en Belgique:

- *Dans un premier temps* : Rédaction par les experts des centres de références existants de guidelines pour la prise en charge des maladies rares concernées, y compris les démarches diagnostiques génétiques et non génétiques, les principaux tableaux cliniques et le suivi thérapeutique, dans une démarche globale visant à l'amélioration de la prise en charge des patients. Ceci concernera les maladies rares les mieux caractérisées en Belgique. Si des guidelines internationaux existent, pourvu qu'ils soient adaptables à la situation en Belgique, les experts pourront décider de s'en inspirer directement. Les recommandations, y compris techniques, contenues dans les guidelines serviront de base pour le service diagnostique offert au sein des centres. Par exemple, en cas de recours à des panels de gènes par NGS, tous les centres proposant un panel pour une affection donnée effectueront le même panel, tel que décidé par le comité d'experts. Pour le moment ce n'est pas le cas, chaque centre décidant seul de la composition de ses panels, faute d'un consensus officiel.
- *Dans un deuxième temps* : Adoption de guidelines concernant les maladies pour lesquelles des centres de génétique en Belgique revendiquent une expertise. Idéalement cela sera conçu dans le cadre d'un groupe multidisciplinaire d'experts. Le site de référence Orphanet (80) recèle pour un grand nombre de maladies des guidelines généralement issues de la littérature *peer-reviewed* et rédigées par des comités d'experts internationaux, soit regroupés en centres de référence ou d'expertise, soit reconnus par leur recherche sur la maladie ou le groupe de maladies considérés. Si ces guidelines sont souvent une excellente source d'information pouvant servir de base à l'adoption de guides de bonnes pratiques en Belgique, il est important de relever que les guidelines ne sont pas systématiquement mises à jour, avec comme résultat que certaines ne reflètent pas la réalité actuelle des connaissances. A titre d'exemple, citons les guidelines éditées sur Orphanet concernant le syndrome de Kabuki, dont le test génétique diagnostique est proposé comme spécialité par l'IPG à Gosselies. Il apparaît que les guidelines sur Orphanet, datant de 2010, précisent qu'il n'existe pas de test génétique pour le syndrome de Kabuki (104). Les guidelines obsolètes doivent être remplacées par des nouvelles qui soient mises à jour régulièrement.
- *Dans un troisième temps*, pour les maladies plus rares : En l'absence de tels groupes et de guidelines officiels, les centres de génétique impliqués rédigeront pour ces maladies un trajet diagnostique (102) avec les différents tests à réaliser en fonction des cas rencontrés et la séquence (cascade) de ces tests pour arriver à un diagnostic aussi précis que possible et nécessaire. Faute de coordination multidisciplinaire, la portée de ces recommandations se limitera aux approches strictement génétiques du diagnostic. L'article 33 de la nomenclature (5) précise que ce type de manuel diagnostique doit être disponible dans les centres de génétique et transmis à l'INAMI. Idéalement dans un souci de transparence, il est souhaitable que les centres rendent publics les

manuels de diagnostic dont ils disposent et se dotent de tels manuels pour les maladies restant encore à couvrir.

- L'information et les recommandations ainsi élaborées/adaptées devront être publiquement accessibles.
- Les guidelines devront être régulièrement soumises à révision par les comités d'experts afin d'adapter les pratiques à l'évolution des connaissances et des techniques.
- Pour les maladies pour lesquelles il n'existe pas d'expertise suffisante, les centres se conformeront au minimum aux directives pratiques générales encadrant le diagnostic génétique et le recours aux différents outils diagnostiques. Des groupes d'experts internationaux ont publié des guidelines pour la plupart des techniques actuelles, notamment le NIPT (105;106) et le NGS (96;107), tandis que l'Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE) propose un cadre général pour la qualité dans la pratique de la génétique humaine (108).

Le WIV-ISP apportera un soutien administratif, logistique et scientifique aux Groupes de Travail constitués:

- Par la recherche et le recrutement d'experts extérieurs en concertation avec les centres. Ces experts seront sélectionnés sur base d'une analyse de la littérature, de leur appartenance à des réseaux d'expertise existants, de leur expertise clinique avérée. Dans l'idéal, une articulation sera développée entre les aspects diagnostiques et les aspect liés au suivi de la maladie. De même au sein de la démarche diagnostique, une approche intégrée sera développée pour permettre de proposer la séquence de tests la plus appropriée (tests génétiques et/ou non génétiques), tant aux besoins des patients qu'en termes d'efficacité et de coûts pour les pouvoirs publics.
- Par l'analyse de la littérature scientifique.
- Par l'organisation des réunions.
- Par le suivi des réunions et l'assistance administrative et scientifique lors de la rédaction des rapports et des recommandations et la distribution de ces rapports aux centres.

On peut noter que l'adoption, le développement ou la rédaction de guidelines diagnostiques et multi-disciplinaires nécessite un effort substantiel. La constitution des comités d'experts et groupes de travail thématiques peut se faire sous forme de projets soumis à candidature. Si, suite à l'adoption de guidelines, les comités n'ont plus la nécessité de se réunir fréquemment, il convient néanmoins de préciser que le suivi et l'adaptation des recommandations doivent s'inscrire dans une démarche continue de veille scientifique et clinique, afin que les patients soient assurés de recevoir le meilleur service possible compte tenu des avancées des connaissances et des technologies.

Le WIV-ISP contribuera à alimenter la veille scientifique par l'analyse régulière de la littérature scientifique et médicale et en mettant à disposition une littérature pertinente et actualisée. Ainsi le WIV-ISP suggérera la révision de guidelines si nécessaire, en collaboration avec le Collège et les comités d'experts.

### 3.7.3. STIMULER LA PARTICIPATION AUX GROUPES DE TRAVAIL VIA L'ADOPTION D'UN FONCTIONNEMENT PAR PROJETS

Au cours de cette étude, les centres de génétique ont émis le souhait que différents groupes de travail thématiques (notamment mais pas uniquement concernant l'adoption de guidelines) soient organisés sous forme de projets, dont une partie du fonctionnement soit financée par l'autorité publique.

Pour chaque thématique, selon les priorités, un projet structuré sera élaboré en collaboration entre le Collège et le WIV-ISP, ce dernier pouvant assumer un soutien logistique, administratif et scientifique. Les projets ainsi élaborés feront l'objet d'appels à candidature auxquels répondront non seulement les centres de génétique concernés et les centres de référence ou Fonctions Maladies Rares, mais également des experts extérieurs.

Une remarque récurrente des centres est que la participation à des comités d'experts, commission et autres groupes de travail réclame des efforts importants en termes de temps investi par les spécialistes des centres (il conviendrait que lesdits spécialistes fournissent une évaluation objective du temps consacré à ces activités). Il en résulte, dans l'opinion des centres, un manque à gagner car le temps consacré

par les généticiens cliniques et de laboratoire à la participation à des réunions et groupes de travail ne peut être consacré au cœur d'activité que constitue le service diagnostique offert aux patients.

Les centres de génétique s'interrogent sur la distribution des moyens alloués à l'Action-2 du Plan Belge pour les maladies rares (1). Dès lors que l'Action 2 les concerne au premier chef et qu'un objectif principal est de coordonner leurs efforts vers l'adoption de systèmes de qualité harmonisés, les centres souhaitent qu'une partie du financement de l'Action 2 puisse leur revenir afin de les aider, d'une manière ou d'une autre, dans la réalisation des objectifs sous-tendus.

Les centres estiment qu'un financement de leur participation aux différents groupes de travail aurait un effet positif sur la volonté d'engagement des centres de génétique vers une amélioration continue des démarches de qualité, tant au niveau des laboratoires qu'au niveau clinique. De telles démarches existent chez nos voisins néerlandais<sup>8</sup>. En effet, lors de l'établissement de guidelines mono- ou multidisciplinaires, la VKGN dispose d'un budget de 100.000 € destiné à couvrir les frais des experts et de l'hébergement.

### 3.8. INITIATIVES EN MATIÈRE DE FORMATION CONTINUE ET DE RECONNAISSANCE DU STATUT DE GÉNÉTICIEN DE LABORATOIRE

#### 3.8.1. GÉNÉRALITÉS

La formation, tant initiale que continue, est un aspect fondamental des processus de qualité en vigueur dans les laboratoires. Les qualifications, l'évaluation des performances et la mise à jour continue des qualifications du personnel font l'objet des points 5.1.1 à 5.1.9 de la norme ISO-15189 (76) selon laquelle les laboratoires des centres de génétique belges sont accrédités.

Au cours de l'étude, les centres ont fait part des lourdeurs et des coûts que représente la formation continue du personnel des laboratoires, qu'il s'agisse des technologues ou des responsables de laboratoires. Les centres ont émis la demande que le WIV-ISP puisse, à l'avenir, participer à l'effort de formation continue du personnel en matière de qualité, notamment en dispensant des formations et mises à jour.

Nous estimons qu'il n'est pas dans les missions du WIV-ISP de dispenser des formations en matière de qualité. La nécessité de formation continue est partie intégrante de la norme ISO-15189, et il n'incombe pas au WIV-ISP d'organiser la formation à la qualité, à plus forte raison dans des domaines technologiques aussi pointus et en évolution que les technologies de la génétique. Nous n'entrevoyons pas dans un futur proche de rôle prépondérant du WIV-ISP dans la gestion de la formation continue ou dans le financement de celle-ci. Il conviendrait d'analyser, à ce titre, dans quelle mesure une partie du remboursement des prestations de génétique via l'Article 33 de la nomenclature (5) est affectée au maintien de la qualité, en ce compris la formation continue du personnel.

Pour d'autres domaines d'analyses médicales dans lesquels le WIV-ISP est impliqué (comme l'anatomopathologie ou la biologie clinique), le WIV-ISP ne propose pas non plus de formations spécifiques à la qualité, étant estimé que cette obligation fait partie des caractéristiques de l'accréditation sous la norme ISO-15189. En revanche, dans ce cadre-là le WIV-ISP est impliqué dans la présentation globale des rapports sous forme de symposiums, au cours desquels le WIV-ISP dispense des conseils éducatifs.

Aux Pays-Bas, c'est la VKGL qui est responsable du suivi de la formation des professionnels des laboratoires de génétique. A l'avenir en Belgique, cette responsabilité pourrait incomber à la BeSHG, pourvu qu'elle dispose des moyens matériels et financiers suffisants pour exercer ce rôle.

Néanmoins, le WIV-ISP pourrait fournir un soutien dans la mise sur pieds d'un espace d'échanges et de discussions axées sur la qualité au sens large, et ce d'une manière qui pourrait ne pas se limiter aux pro-

8 Communication personnelle du Prof. Dr. Van Asperen, généticien médical, président de la Commission Qualité de la VKGN, chef de la polyclinique et du labo de génétique du LUMC – Leiden, Pays-Bas

blématiques liées à la génétique. Le WIV-ISP peut organiser ou héberger des séminaires, symposiums et réunions visant à clarifier certaines évolutions des normes, certains aspects de qualité. L'espace de discussion pourrait réunir des spécialistes de la qualité, des acteurs de terrain (laboratoires et autres), des experts du BELAC, des chercheurs, en s'adressant de façon globale au personnel des laboratoires médicaux. Il s'agirait d'un espace de discussion régulier contribuant à maintenir les partenaires au courant des évolutions des aspects de qualité.

### 3.8.2. VERS UNE RECONNAISSANCE DU STATUT DE GÉNÉTICIEN DE LABORATOIRE CLINIQUE

Au cours de cette étude, les responsables des laboratoires de génétique ont de manière récurrente plaidé pour une reconnaissance officielle de leur statut et de leur rôle.

Le généticien de laboratoire exerce un rôle important dans l'organigramme de tout laboratoire de génétique. En effet, il est le maillon principal entre le médecin généticien et le laboratoire où sont réalisées les expériences. De même ce sont les généticiens de laboratoire qui élaborent les protocoles expérimentaux et assument – du moins officieusement – la responsabilité de leur portefeuille d'analyses.

Toutefois leur statut n'est pas reconnu officiellement, puisque les laboratoires sont sous la responsabilité de médecins cliniciens et les analyses sont effectuées par des technologues. Les responsables des laboratoires se plaignent de la lourdeur et des incertitudes liées à l'absence de reconnaissance de leur statut au sein des laboratoires de génétique.

Au niveau européen, la ESHG a, depuis plusieurs années, proposé la reconnaissance de la spécialité de généticien de laboratoire (68). Au sein de l'ESHG, l'EBMG (European Board of Medical Genetics) (109) a édité des recommandations régissant les critères de formation et d'expérience nécessaire pour l'obtention du titre de généticien de laboratoire. Au 1er janvier 2016, l'EBMG reconnaît officiellement 247 généticiens de laboratoire en Europe.

Certains pays européens, notamment les Pays-Bas, reconnaissent officiellement le statut de généticien de laboratoire. Dans ce pays, l'association VKGL (84) est chargée de la reconnaissance des généticiens de laboratoire, des aspects de qualité et de recherche entre autres, aux côtés de l'association sœur VKGN (83) qui gère les aspects liés à la génétique clinique. A ce jour, avec 76 généticiens reconnus, les Pays-Bas sont le pays européen qui a le plus grand nombre de généticiens de laboratoires reconnus par l'EBMG.

En Belgique, depuis plusieurs années la BeSHG a également entrepris des démarches visant à structurer l'accès à la profession et à la fonction de généticien de laboratoire. Les aspects théoriques, les aspects pratiques et la présentation d'examens sont couverts par les recommandations de la BeSHG en matière de reconnaissance des généticiens de laboratoire. Cette reconnaissance n'a pas de réelle valeur officielle. Toutefois, la stringence des critères fait que la formation et les compétences requises pour l'obtention en Belgique du titre de généticien de laboratoire sont au moins aussi importantes que celles exigées par l'ESHG. D'ailleurs, au 1er janvier 2016, 49 généticiens de laboratoire belges sont officiellement reconnus par l'ESHG. Ceci fait de la Belgique le deuxième pays européen en termes de généticiens reconnus, derrière les Pays-Bas.

Ainsi, les responsables de laboratoires de génétique en Belgique plaident pour une reconnaissance de leur statut, en accord avec les règles en vigueur ou proposées par l'ESHG. Il en résulterait une plus grande simplicité administrative, la capacité des généticiens de laboratoire à endosser davantage de responsabilités – notamment dans la décision de réalisation des tests génétiques – et une plus grande visibilité du rôle clé de la fonction de généticien de laboratoire dans le paysage des soins de santé et au sein des institutions universitaires qui hébergent les centres de génétique. Il n'appartient toutefois pas au WIV-ISP d'intervenir dans le processus de reconnaissance.

## 3.9. ADAPTATION DU CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ AUX DÉVELOPPEMENTS TECHNOLOGIQUES

### 3.9.1. CONTEXTE

L'obtention du consentement éclairé des patients avant de procéder aux analyses génétiques est un élément important de la démarche de qualité des centres de génétique. Bien qu'il s'agisse essentiellement d'une démarche clinique – ce sont les médecins et les paramédicaux qui s'entretiennent avec les patients, pas les responsables de laboratoires – il n'en demeure pas moins que les technologies utilisées dans les tests proposés aux patients ont une grande importance dans le processus d'obtention du consentement.

En particulier, les développements des technologies NGS, s'ils ont ouvert de nombreuses possibilités diagnostiques, ont également fait émerger des questions éthiques. Il est aujourd'hui possible d'obtenir facilement, rapidement et à coût raisonnable la séquence de toutes les parties codantes des gènes (whole exome sequencing – WES) voire de l'entièreté du génome (whole genome sequencing – WGS). Cela peut s'avérer utile dans le cas où l'on diagnostique une maladie liée à des déficiences dans un grand nombre de gènes, ou dans le cas où l'on interroge le génome du patient lorsque les approches ciblées n'ont pas permis d'identifier la cause de la maladie.

Le revers de la médaille est qu'au cours de l'interrogation à large échelle du patrimoine génétique d'un individu, l'on découvre la présence de mutations qui ne sont pas liées à la maladie que l'on cherche à diagnostiquer mais qui ont un rôle potentiel ou avéré dans d'autres pathologies dont le patient ne se sait pas atteint ou porteur.

De nombreux débats ont lieu depuis plusieurs années à l'échelle mondiale pour définir une manière d'aborder ces problématiques dans la pratique diagnostique et le recueil du consentement éclairé. Il n'y a pas actuellement de consensus global. Aux Etats-Unis, l'ACMG recommande le rapportage systématique des mutations dans une cinquantaine de gènes pour lesquels il y a suffisamment d'évidences scientifiques quant à leur lien causal dans diverses pathologies (110). En Europe, l'ESHG ne recommande pas le rapportage systématique (71). Dans ses guidelines consacrées au NGS, Eurogentest insiste également sur la nécessité pour les centres de se doter de procédures claires quant au consentement éclairé lié à l'utilisation du NGS (96). Eurogentest plaide également pour que les procédures soient clarifiées dans les guidelines spécifiques des maladies, dont il est question ailleurs dans ce rapport.

### 3.9.2. RÔLES DU WIV-ISP DANS LES DÉMARCHES D'HARMONISATION DU CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ

Au sein du WIV-ISP, le Centre du Cancer (98) a entamé en 2015 une réflexion multidisciplinaire visant à uniformiser le consentement éclairé lors du diagnostic génétique des tumeurs cancéreuses, dans le cadre de l'Art. 33bis de la nomenclature des soins de santé.

Plusieurs des problématiques soulevées dans le travail coordonné par le Centre du Cancer sont applicables également à la génétique constitutionnelle, bien que les deux disciplines aient leurs spécificités.

Afin de profiter du travail fourni et d'éviter les redondances, des contacts plus réguliers seront établis entre le Centre du Cancer (notamment via son directeur Marc Van den Bulcke), les centres de génétique et le Collège. Les réflexions concernant le consentement pourront ainsi être élargies à la génétique constitutionnelle.

### 3.10. ESTIMATION DES COÛTS LIÉS AUX SYSTÈMES DE QUALITÉ DANS LES ACTIVITÉS DE LABORATOIRE

La présence d'un système de qualité dans un laboratoire a pour effet d'améliorer le fonctionnement général sur base continue et de prévenir la survenue d'incidents. Les laboratoires non dotés de ce type de systèmes auront théoriquement un risque plus élevé de connaître un incident, et une capacité moindre à le résoudre efficacement. Donc, si l'adoption (volontaire ou légalement obligatoire) d'un système de qualité peut représenter initialement un changement et un investissement importants, il n'en demeure pas moins que « la qualité est l'affaire de tous » ; la méthode de travail axée qualité des collaborateurs d'un laboratoire fait partie intégrante de la description de fonctions des collaborateurs, quel qu'en soit le niveau.

En revanche, le maintien d'un système de qualité basé sur la norme ISO-15189 et le respect des règles nécessite une série d'investissements récurrents qui, eux, affectent directement la structure financière des laboratoires, sans avoir pour autant un lien direct avec l'exercice de l'activité de laboratoire. Ce sont ces investissements qui font l'objet de l'estimation présentée dans ce chapitre.

Nous aborderons également certains aspects des coûts nécessaires à l'implication d'un partenaire indépendant chargé du suivi des mesures prises pour assurer la qualité.

Considérant les investissements nécessaires au fonctionnement des systèmes de qualité, nous avons identifié 6 classes de coûts:

*Coûts supportés par les laboratoires:*

- les audits externes (BELAC);
- le personnel rattaché spécifiquement à la gestion du système de qualité;
- l'utilisation du logiciel de gestion documentaire et de suivi de la qualité;
- l'organisation et la participation à des groupes de travail multidisciplinaires.

*Coûts potentiellement pris en charge par un partenaire indépendant:*

- la participation aux programmes EEQ (actuellement à la charge des centres eux-mêmes);
- l'organisation et la participation à des groupes de travail multidisciplinaires (à mettre sur pieds).

Dans les paragraphes suivants, on abordera le détail de ces différents postes de coûts. Les estimations seront proposées globalement pour l'ensemble des 8 centres. Les approches méthodologiques ayant mené aux estimations seront décrites. À la fin du chapitre, un tableau récapitulatif sera présenté.

#### 3.10.1. AUDITS EXTERNES DU BELAC

Nous avons contacté les services de BELAC, l'organisme en charge des accréditations en Belgique et des audits dans les centres, et obtenu pour les 8 centres le détail des coûts des audits. L'accréditation selon la norme ISO-15189, telle que délivrée par le BELAC, suit généralement un cycle de 5 ans. Ce cycle débute par un audit initial qui peut être suivi d'un audit complémentaire. Il y aura ensuite généralement 3 audits de suivi, éventuellement accompagnés d'un élargissement du portefeuille de tests accrédités. Ceci indique que les audits BELAC ne constituent pas un coût régulier annuel mais doivent se concevoir sur une durée de 5 ans.

Ainsi, pour les besoins de la présente estimation annuelle, nous avons additionné l'ensemble des coûts pour chaque centre sur l'entièreté d'un cycle et nous avons réalisé une moyenne annuelle.

Pour l'ensemble des 8 centres, nous avons calculé un coût annuel d'environ 50.000 € (total de 48.812 €). Il est intéressant de noter qu'avec une moyenne individuelle de 6101 € +/- 1287 €, les coûts des audits BELAC sont répartis de manière relativement uniforme dans les 8 centres, et ce indépendamment de leur taille ou de l'étendue de leur portefeuille accrédité.

### 3.10.2. PARTICIPATION AUX PROGRAMMES EEQ

Pour cette estimation, nous avons consulté les rapports les plus récents envoyés par les centres à l'INAMI. Toutefois, pour un centre, aucune information n'était disponible dans les rapports d'activité fournis annuellement par les centres à l'INAMI (ou cette information ne nous est pas parvenue); nous avons directement interrogé le centre, qui nous a fourni une estimation des coûts d'inscriptions. On remarque à nouveau que l'absence d'un format de rapportage harmonisé complique la tâche des partenaires impliqués dans l'analyse des données issues des centres. Pour les autres centres nous avons systématiquement recherché auprès des fournisseurs EEQ indiqués le coût d'inscriptions et de participation aux programmes mentionnés dans les rapports.

Il est intéressant de noter au passage que, faute d'un cadre clair et harmonisé, la participation des centres aux programmes EEQ est assez variable. Comme mentionné plus haut, tous participent globalement à de nombreux programmes. Toutefois, certains centres participent à un nombre élevé de programmes, tandis que d'autres centres s'inscrivent à un nombre limité de programmes. À ce sujet, l'intervention future d'un partenaire indépendant permettra d'harmoniser les pratiques, bien qu'il faille préciser que l'implication dudit partenaire indépendant aura un coût, même limité.

L'estimation présentée ci-après est globalisée pour les 8 centres sur base de l'analyse détaillée des informations disponibles. Pour l'ensemble des 8 centres, nous obtenons un total de 67.000 €. Toutefois, avec une moyenne de 8.386+/-4.374 € on remarque une relativement grande dispersion des coûts liés aux EEQ dans les centres. Cette estimation doit donc être interprétée avec prudence et pourrait être réévaluée à la hausse comme à la baisse dans le futur, suite à l'implication d'un partenaire indépendant.

En tout état de cause, l'inscription aux programmes EEQ représente un coût non négligeable pour les centres. Le coût d'inscription est variable d'un fournisseur à l'autre et d'un type de programme à l'autre. Comme décrit plus haut, une caractéristique des analyses génétiques est leur rareté, leur faible volume annuel. Dès lors, selon la fréquence d'une analyse considérée, le recours à un programme EEQ pour ladite analyse peut avoir sur les volumes et coûts annuels un impact relativement négligeable ou au contraire assez substantiel. Il conviendra dans le futur de mener une réflexion sur la pertinence de conserver dans le portefeuille un paramètre rare dont le contrôle externe de qualité représenterait une proportion importante de l'activité annuelle pour ledit paramètre. La possibilité de sous-traiter ce type d'analyses soit vers un autre laboratoire belge soit vers un partenaire étranger devra être envisagée, même s'il n'appartient pas au WIV-ISP de s'avancer, dans le cadre de cette étude, sur une telle problématique.

### 3.10.3. PERSONNEL ATTACHÉ À LA GESTION DE LA QUALITÉ

Cette partie de l'estimation budgétaire est sans doute plus difficile à réaliser, en raison des différences structurelles entre les centres. Certains centres ont une cellule qualité spécifique, d'autres font partie d'une plateforme clinique intégrée, tandis que d'autres partagent une cellule qualité entre les labos de génétique et d'autres services d'analyses biologiques. En tout état de cause, il s'agit pour tous les centres du poste de coût le plus important en ce qui concerne la qualité.

Nous avons interrogé directement les centres afin de déterminer la structure des cellules qualité effectivement consacrée à la gestion de la qualité dans les centres. Les chiffres montrent une certaine disparité dans le nombre de personnes (en équivalents temps plein (ETP)) rattachées à la qualité. Ceci peut s'expliquer en partie par la taille respective des centres.

Nous avons exclu de notre analyse la part de tâches de chacun consacrée à la gestion quotidienne de la qualité pour ne retenir que les collaborateurs réellement rattachés à ces fonctions. En moyenne, l'analyse révèle que de 2 à 4 ETP sont consacrés par chaque centre à la gestion de la qualité. Partant d'une estimation minimale du coût ETP à 60.000 € annuels, nous obtenons pour ce poste un montant global d'environ 1.500.000 € annuels.



### 3.10.4. LOGICIELS ET OUTILS INFORMATIQUES

Nous avons pris en compte les coûts d'amortissement des logiciels, la maintenance ainsi que les dispositifs installés permettant un suivi en temps réel des paramètres des machines (sondes etc.). Pour l'ensemble des 8 centres nous obtenons une estimation globale de 55.000 € annuels.

### 3.10.5. PARTICIPATION AUX GROUPES DE TRAVAIL MULTIDISCIPLINAIRES

Le coût de ce type de groupes est variable selon la taille du groupe, la présence d'experts internationaux, la fréquence des réunions, la durée d'action du groupe etc. Cependant, comme suggéré plus haut dans le rapport, la constitution de groupes de travail doit faire partie du processus de qualité des activités du diagnostic génétique, notamment en termes de mise au point de guidelines ou d'adaptation du cadre légal applicable aux activités de la génétique.

A proprement parler, l'on ne peut considérer ces groupes comme un coût annuel, car leur existence est davantage liée à des projets par nature limitée dans le temps (même si certains projets sont appelés à être renouvelés). Il convient toutefois de prendre en considération ces coûts car l'existence de groupes de travail sera un élément important de la poursuite d'un service de qualité dans le futur.

A titre d'information, la VGKN, organisme néerlandais chargé de la coordination de la qualité dans le diagnostic génétique, dispose d'une dotation de 80.000 à 100.000 € pour la mise sur pieds et la gestion d'un groupe de travail ayant pour but la rédaction de guidelines diagnostiques multidisciplinaires.

### 3.10.6. RÉSUMÉ DES COÛTS ET IMPLICATION POSSIBLE DU WIV-ISP

On peut donc synthétiser, globalement pour les 8 centres, les investissements liés à la qualité comme suit :

Poste de coûts	Montant (€)
Audits BELAC	50.000
Participation EEQ	67.000
Personnel Qualité	1.500.000
Logiciels et dispositifs	55.000
<b>Total annuel</b>	<b>1.672.000</b>
Budget annuel Art.33	35.000.000
Proportion qualité (%)	4,8

Ces chiffres indiquent que la gestion de la qualité représente un coût estimé à environ 5% du budget global de la génétique en Belgique, auquel il faut rajouter, au cas par cas, le coût des groupes de travail. Bien qu'une partie de ces coûts puisse éventuellement être prise en charge par un partenaire externe, l'essentiel des coûts, liés au personnel, incombe aux centres eux-mêmes.

Par rapport à nos voisins européens, il n'est pas possible d'analyser pour le moment avec précision la situation en France. En effet, les laboratoires ne sont pas encore globalement accrédités. Selon les règles publiées par la HAS, l'accréditation de tous les laboratoires médicaux se fera de manière phasée entre 2017 et 2020.

Aux Pays-Bas, où l'organisation des services de génétique est proche de la nôtre mais de manière plus avancée, on peut mentionner que la VKGL, l'organisme chargé de la qualité en génétique, et qui est une émanation des laboratoires de génétique eux-mêmes, ne dispose pas *a priori* d'un financement de ses

activités par les autorités néerlandaises<sup>9</sup>. Chacun des 150 généticiens de laboratoire est tenu de verser une cotisation initiale de 400 € puis de 100 € annuels, payés directement par le labo. Les groupes de travail récurrents ne sont pas financés par les autorités; seuls les groupes spécifiques décrits plus haut disposent d'un financement au cas par cas. Il convient toutefois de rappeler que le système de financement du diagnostic génétique par les autorités néerlandaises se montre à la base plus généreux qu'en Belgique, comme le KCE l'avait déjà signalé dans son rapport de 2007 (6). Les laboratoires néerlandais devraient donc disposer théoriquement de marges budgétaires plus confortables leur permettant d'assumer les activités connexes liées à la qualité sans devoir bénéficier d'un financement spécifique.

Concernant l'implication potentielle du WIV-ISP, il est établi, de manière générale, que les programmes EEQ organisés, fournis et/ou coordonnés par le WIV-ISP sont financés par celui-ci. Cela signifie que le WIV-ISP assume les frais d'inscription aux programmes EEQ, mais ne prend pas en charge les coûts de réalisation qui restent à la charge des laboratoires participants.

De même le WIV-ISP se charge du suivi scientifique et administratif. Le WIV-ISP centralise les rapports d'évaluation et propose une comparaison globale anonyme des laboratoires belges par rapport à leurs voisins internationaux participants. Le WIV-ISP propose des solutions et/ou commentaires éducatifs afin de contribuer à remédier aux éventuels manquements ou erreurs constatés dans les programmes EEQ.

Par ailleurs, le WIV-ISP propose son soutien administratif et logistique aux activités de différents groupes de travail dans les domaines de la biologie clinique et de l'anatomopathologie. Cette expertise serait utile à la gestion des groupes de travail axés sur la génétique. La coordination des activités par le WIV-ISP aura entre autres effets positifs de permettre une vision globale de la performance des laboratoires de génétique en Belgique et de garantir l'uniformité des processus de qualité dans ces laboratoires.

Dès lors, le WIV-ISP pourrait prendre à sa charge l'organisation des programmes EEQ pour la génétique et la gestion des groupes de travail. Pour ce faire, le WIV-ISP devrait disposer d'une enveloppe budgétaire couvrant le coût des inscriptions aux programmes EEQ, d'un financement au cas par cas des groupes de travail, ainsi que de 0.5 ETP pour un coordinateur des programmes.

La prise en charge des programmes EEQ peut débuter au WIV-ISP dès la première année, comme indiqué en détails plus haut au chapitre 3.5. La constitution des groupes se ferait en collaboration avec le Collège et les autorités, en fonction des priorités de qualité et dans la limite des budgets disponibles.

### 3.11. TESTS GÉNÉTIQUES PROPOSÉS EN BELGIQUE HORS DU CADRE DES CENTRES DE GÉNÉTIQUE

#### 3.11.1. INTRODUCTION

Le présent chapitre répond au point 1.3 de la Convention (2). Les dernières années ont vu le développement de nombreuses sociétés technologiques qui proposent des tests génétiques de diverses natures au public. Ces tests offerts par des sociétés commerciales directement au consommateur sans intermédiaire sont communément appelés '*Direct To Consumer*' (DTC) Initialement limités à des questions de généalogie, de paternité, de pharmaco-génomique ou de traits physiques tels que la couleur des yeux, les tests génétiques DTC proposent désormais des analyses de risques pour des maladies mono-géniques et certaines maladies plus complexes. Précisons que ces tests particuliers sont proposés avec une possible intervention (téléphonique) d'un professionnel de la santé. Ce sont ces test-là qui sont traités ici.

Cette offre de tests DTC pose deux problèmes principaux:

- Premièrement, il s'agit de garantir la qualité technique des tests effectués et leur relevance médicale quant à la question à laquelle ils sont censés répondre. D'un point de vue purement technique, la

9 Communication personnelle du Prof. Dr. Dominique Smeets, généticien de laboratoire, Radboud Universitair Medisch Centrum, Utrecht, Secrétaire de la VKGL

plupart des offres DTC sont réalisées dans des laboratoires accrédités selon la norme ISO-17025, qui définit les exigences de qualité techniques d'une analyse biologique. La différence majeure avec le norme ISO-15189 est que la 17025 n'impose pas explicitement le relevance médicale du test effectué. En principe donc, on pourrait avoir une offre DTC effectuée correctement mais dont le résultat ne serait pas adapté à la question posée.

- Deuxièmement, l'absence d'information par un contact direct, physique, avec un généticien avant la réalisation des tests et après l'obtention du résultat crée une situation où le patient peut se retrouver démuni face à un résultat dont il ne perçoit pas les implications et auquel il n'était pas suffisamment préparé.

Nous renvoyons à l'étude de Pascal Borry et collègues (111), qui a effectué une analyse qualitative et quantitative de l'offre DTC en Europe et de la perception de cette offre auprès des généticiens. Par ailleurs nous avons interrogé plusieurs généticiens belges. Ceux-ci déclarent avoir déjà été confrontés à des patients démunis après avoir eu recours à des analyses génétiques DTC. Les généticiens déclarent toutefois que cela reste actuellement sporadique. Ils soulignent néanmoins que, s'ils n'ont pas d'objection fondamentale avec l'offre DTC, celle-ci devrait nécessairement se faire dans le cadre d'une relation entre le patient et un centre de génétique, permettant de baliser efficacement le recours au test et l'interprétation du résultat. Soulignons que les déclarations des généticiens belges sont similaires aux conclusions de l'article de Borry et collègues.

### 3.11.2. CONTEXTE LÉGAL BELGE ET EUROPÉEN

Les différents pays européens ont une législation propre concernant les tests génétiques. Selon les pays, la formulation des textes de loi permet ou interdit, implicitement ou explicitement, la réalisation de tests génétiques DTC (112). En France, en Allemagne, en Suisse et au Portugal, les tests génétiques DTC sont *de facto* interdits. Les Pays-Bas ont une législation plus ambiguë. Enfin, au Royaume-Uni ainsi qu'en Belgique, les tests DTC sont *a priori* autorisés. Dans le cas spécifique de la Belgique, les fournisseurs de telles offres spécifient néanmoins que leurs tests sont proposés à des fins d'information et non médicales, ces dernières étant réglementées par la loi.

### 3.11.3. APERÇU DE L'OFFRE EN BELGIQUE

Il est compliqué d'établir un cadastre de l'offre en tests génétiques DTC en Belgique, car nombre de ces sociétés œuvrent via internet et sont basées dans différents pays, en Europe et ailleurs. Il convient d'ailleurs de considérer l'offre dans sa globalité, car une société ayant une antenne dans un pays européen peut proposer dans ce pays un test qui sera réalisé ailleurs.

La plus connue est *23andme* (113). Bien que l'entreprise ait suspendu son offre de tests de prédisposition génétique pendant un certain temps, il semble désormais que ce type de tests DTC soient à nouveau disponibles en Belgique.

Basée en Belgique, la société *Easy-DNA* proposait jusqu'en 2015 des tests de prédisposition génétique (114). Toutefois, au cours de l'année, cette offre a été suspendue. La société, que nous avons contactée à plusieurs reprises, n'a pas été en mesure de nous expliquer les raisons de cet abandon.

La société *Diploid* (115), basée à Leuven, propose aux laboratoires un service d'interprétation des données génomiques issues de séquençage NGS. Agissant comme intermédiaire dans le processus d'analyse, le risque d'un tel service est que l'analyse ne soit pas effectuée par les personnes véritablement qualifiées. Les maladies rares sont nombreuses, et l'expertise dans leur diagnostic réclame une certaine expérience. Ceci explique en partie le niveau de spécialisation des Centres de Génétique en Belgique. Confier l'analyse diagnostique d'une séquence à un scientifique insuffisamment au courant de la maladie considérée peut mener à une interprétation incomplète ou erronée.

Enfin, la société *Gendia* (116), basée à Anvers, propose notamment des analyses NIPT en DTC, ce qui soulève les problèmes d'absence de contact avec un généticien, tels que cités plus haut.



## 4. REGISTRE DES TESTS DE GÉNÉTIQUE (AUTEUR : KIM VAN ROEY)

### 4.1. CADRE DE CE CHAPITRE

L'Action 2 du Plan belge pour les maladies rares en matière d'inventorisation des données des tests de génétique poursuit un double objectif (1). Une première phase vise la composition *du portefeuille des tests de génétique*, avec entre autres les volumes correspondants de tests positifs et négatifs effectués, afin d'obtenir une vue d'ensemble uniforme des tests proposés en Belgique et de permettre l'analyse de données au niveau de la population. À terme, un *registre des résultats des tests de génétique* doit également être mis en œuvre et progressivement mis en lien avec le Registre Central des Maladies Rares (RCMR) (3) et le Registre du cancer (4). Le présent document se contente de décrire une étude de faisabilité; il ne vise en aucun cas la mise en œuvre proprement dite des applications. Les priorités de l'étude étaient d'évaluer une possible base commune pour ce projet, d'identifier les besoins des utilisateurs potentiels, d'analyser la situation actuelle en ce qui concerne le traitement des données et le compte rendu aux Centres de Génétique Humaine (CGH), et enfin d'explorer les banques de données similaires qui existent déjà (4.2 Contexte actuel, 4.3 Contexte visé, 4.4 Méthodologie). Sur la base de ces premières observations (4.5 Résultats), une proposition préliminaire d'un registre des tests de génétique a été formulée, ainsi que des modalités spécifiques pour son développement ultérieur (4.6 Propositions préliminaires et modalités). Il ne s'agit là que de suggestions, qui sont purement proposées comme point de départ pour (un débat sur) le développement effectif d'un registre. Ces propositions ont servi de base à une première estimation grossière du coût et du calendrier liés au développement d'une telle application et à la définition d'actions nécessaires à sa mise en œuvre (4.7 Estimation préliminaire des moyens et des délais).

Ces dernières décennies, la recherche en génétique et la génétique humaine ont été profondément bouleversées par l'avènement de nouvelles technologies permettant de générer de grandes quantités de données et de définir, à grande échelle, les variantes génétiques du génome humain (117). Les efforts déployés pour découvrir ces techniques n'ont toutefois pas toujours été accompagnés d'efforts aussi nourris pour recueillir et organiser ces données afin d'acquérir de nouvelles connaissances ou des connaissances plus pointues (118). La génétique est un domaine très complexe et l'implémentation et l'exploitation d'applications efficaces et intégrées nécessitent des investissements considérables et des collaborations étroites entre les différentes parties: les producteurs, les gestionnaires et les utilisateurs des données. En outre, certaines considérations éthiques ne peuvent être négligées (118). Vu les données générées par les CGH, les possibilités sont multiples (4.3 Contexte visé), mais pas toujours réalisables à court terme, en raison notamment de manque d'uniformité dans la gestion des données des CGH et de la non-accessibilité informatique de certaines données. Il convient d'insister sur le fait que les systèmes informatiques des CGH ont été mis au point afin d'aider ces derniers à mener à bien leur tâche principale: offrir aux patients des informations, un accompagnement et des examens diagnostiques. Il n'est pas chose aisée de centraliser et d'uniformiser toutes les données des CGH. Cela exigera temps et moyens. Pour ces raisons, il est préférable de développer et de mettre en œuvre une telle application et un tel enregistrement des données en plusieurs phases, la première phase portant sur les données qui peuvent déjà actuellement être livrées de manière structurée. À terme, les possibilités d'application pourront être élargies grâce à l'enregistrement de données complémentaires, en tenant compte des nouvelles avancées dans ce domaine en évolution constante.

Pour concevoir le registre, il est essentiel de connaître les besoins et exigences des utilisateurs: qui va se servir de cette application et à quelles fins (abstraction faite des possibilités théoriques)? Le Plan belge pour les maladies rares (1) et la convention pour cette étude de faisabilité (2) restent tous deux assez vagues quant à la finalité visée et au groupe cible. En dépit de la concrétisation de certains aspects dans le cadre de cette étude, les CGH se font également cette réflexion. S'ils ne sont pas totalement réticents vis-à-vis des propositions décrites, les CGH ne sont pas unanimement en faveur du projet et sont loin d'être demandeurs pour un enregistrement complémentaire. Il convient donc également de donner au projet une valeur ajoutée aux yeux des CGH, comme la réduction des tâches administratives grâce à l'harmonisation et à l'automatisation du rapportage. Certains CGH préféreraient obtenir une compensation plus directe (d'ordre financier). Le fait que les CGH aient déjà eu à livrer des efforts pour s'adapter à

d'autres enregistrements pèse peut-être également dans la balance. Si besoin est, il convient d'envisager la création d'un cadre légal. Les propositions qui suivent sont principalement basées sur des bases de données de tests de génétique et des registres de patients existants. En règle générale, la contribution des différentes parties prenantes fait toutefois défaut pour affiner la mise au point de ces propositions. Si l'on décide de développer ces applications, il est essentiel que les utilisateurs définissent et communiquent leurs souhaits et besoins, et ce dès le départ. C'est sur cette seule base que des modèles de données appropriés pourront être mis au point.

## 4.2. CONTEXTE ACTUEL

Les données relatives aux tests de génétique proposés et réalisés par les CGH de Belgique sont diffuses, hétéroclites et difficilement accessibles (de manière informatisée). Chacun des huit CGH à la source de ces données utilise son propre système de gestion de l'information du laboratoire (*Laboratory Information Management System* (LIMS)) (développé par une société commerciale ou en interne, géré par le CGH ou par l'hôpital). Il existe en outre diverses initiatives – au niveau national, européen et international – visant l'inventorisation de ces données (Tableau 9). Chacune de ces initiatives a ses propres priorités et utilise ses propres modèles et formats de données, ainsi que sa propre terminologie. Par conséquent, l'utilisation et l'efficacité de ces données sont loin d'être optimisées:

- inventorisation, dissémination, partage, actualisation et analyse inefficace des données (p. ex. la saisie et l'actualisation annuelle dans Orphanet des informations relatives aux tests de génétique au sein des CGH sont assurées manuellement par le WIV-ISP et les CGH, ce qui implique une surcharge de travail);
- manque d'usage optimal des données pour la production des connaissances;
- risque accru d'incohérences et d'ambiguïté dans les données;
- manque de transparence quant aux volumes et aux coûts des tests réalisés et facturés, et manque d'estimation des futures demandes de soins et des budgets nécessaires;
- manque de vue d'ensemble, exhaustive et uniforme, des tests proposés en Belgique et des évaluations de qualité y afférentes (accréditation, évaluations externes de la qualité (EEQ));
- manque de rapports détaillés uniformes (p. ex. les rapports d'activités des CGH pour l'INAMI ne sont pas établis selon un format standard, ce qui complique l'accès aux données et empêche leur analyse globale (tableaux non uniformes, formats de texte différents, terminologie non standardisée, absence de directives claires et de définitions); malgré tous les efforts nécessaires à l'élaboration et à l'exploration de ces rapports, ils ne représentent donc actuellement qu'une très faible valeur ajoutée => l'article 33 (5) de la nomenclature des prestations de santé demande l'implémentation d'un rapport d'activité uniforme et standardisé, conformément aux recommandations du KCE (6)).

**Tableau 9 |** Sélection d'organismes actifs au niveau national, européen ou international où on inventorie les informations relatives aux tests de génétique proposés et réalisés par les CGH de Belgique

Organisation	Type
Centres de Génétique Humaine (CGH) belges	LIMS, rapports, listes spécifiques
INAMI	Rapports
Orphanet (80;119) (via le WIV-ISP) et EuroGentest (120) (gestion des données chez Orphanet)	Banque de données relationnelles
Genetic Testing Registry (GTR) (121-123)	Banque de données relationnelles
European Directory of DNA Diagnostic Laboratories (EDDNAL) (124)	Banque de données relationnelles

## 4.3. CONTEXTE VISÉ

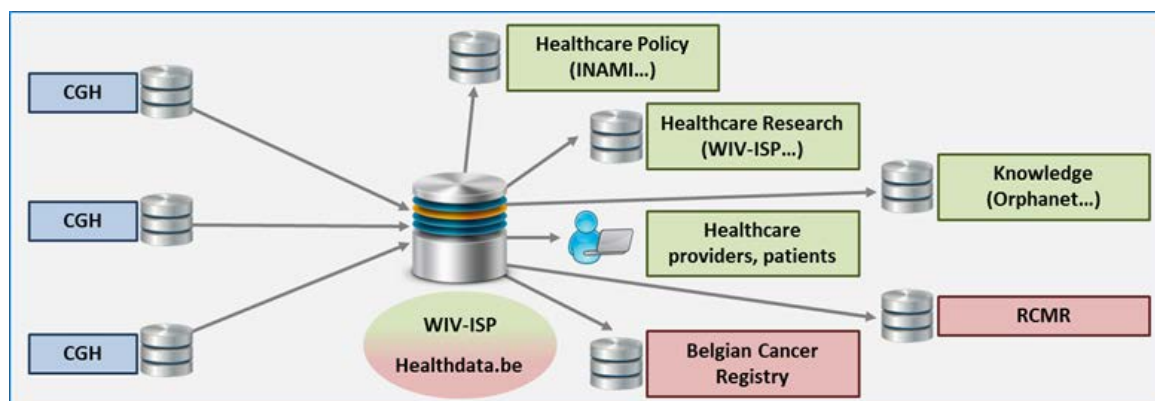
Il existe plusieurs types de bases de données dédiées aux variations génétiques humaines et à leurs potentielles conséquences cliniques (118) (des listes des bases de données existantes sont disponibles sur le site Web de la Human Genome Variation Society (HGVS) (125)) :

- *bases de données générales* (qui tentent d'inclure toutes les mutations décrites dans tous les gènes, sans donner trop de détails);
- *bases de données spécifiques à un locus* (qui comprennent des données détaillées sur les mutations dans un gène ou une série de gènes spécifiques, généralement associés à une pathologie donnée);
- *bases de données de mutations nationales et ethniques* (qui décrivent la gamme de mutations observées dans une population définie);
- *bases de données génotype-phénotype* (qui associent différences génotypiques et caractéristiques phénotypiques).

Vu les données générées dans les CGH, l'ambition serait de mettre en œuvre ce type d'applications. Les CGH apportent déjà une importante contribution à des bases de données existantes, soit générales soit spécifiques à un locus, notamment grâce à des publications qui reposent sur ces bases de données (par exemple, description des mutations du gène SPRED1 chez les patients présentant le syndrome de Legius par Brems et al. (126) dans la base de données en ligne « Mendelian Inheritance in Man (OMIM) » (127) et dans le SPRED1 Variants Repository for Legius Syndrome (128)). En théorie, il n'est pas exclu du champ des possibilités de mettre en place une base de données nationale des variantes génétiques identifiées dans la population belge. Dans ce cadre, les CGH seraient les mieux placés pour fournir les données appropriées. Une telle banque de données peut, à l'instar de la Moroccan Genetic Disease Database (129;130), être utilisée pour des études démographiques et épidémiologiques. Les CGH sont également dans une position idéale pour la caractérisation des liens génotype-phénotype (p. ex. PhenomicDB (131;132)), vu qu'ils disposent à la fois des données génotypiques (issues des tests de génétique) et des données phénotypiques (obtenues dans le cadre de formulaires de demande ou de consultations). L'une des conditions pour assurer l'utilisation optimale d'une telle application est le recours à une ontologie standardisée pour décrire les phénotypes (133). Or, l'implémentation d'un tel système dans les CGH n'est pas faisable à court terme. À cet égard, il convient de préciser que certains CGH prévoient déjà l'utilisation de la Human Phenotype Ontology (HPO) (134;135) pour décrire les symptômes observés dans le LIMS.

Vu que l'objectif est d'atteindre ce type d'applications, une implémentation immédiate n'est pas possible pour des raisons techniques et financières. Les CGH sont également en faveur de la limitation de l'enregistrement des tests et des analyses aux catégories de données qui sont déjà actuellement enregistrées de manière structurée dans les CGH (ou la plupart). Il semble donc souhaitable de mettre au point les applications qui sont déjà possibles dans le contexte actuel, sans perdre de vue les objectifs plus ambitieux. Ces premières applications comprennent un aperçu des tests génétiques proposés par les CGH belges et une description des analyses menées ou sous-traitées par les CGH et des résultats y afférents (4.6 Propositions préliminaires et modalités). La centralisation et l'uniformisation de ces données dans un registre central pour des tests de génétique, où elles pourront être consultées par divers utilisateurs, apporteront une plus-value sur le plan de la transparence, de la qualité, du rapportage et de l'analyse des données, et ce, au profit de différents bénéficiaires (Figure 1) (Tableau 10).

**Figure 1 |** Centralisation des informations relatives aux tests de génétique, en provenance des CGH, dans un environnement standardisé où elles peuvent être utilisées par diverses parties et à différentes fins. À terme, les données relatives aux résultats des tests de génétique seront aussi collectées dans un registre distinct (dans le cadre de la plate-forme Healthdata.be, voir 4.6.5) et liées au Registre Central des Maladies Rares et au Registre du cancer



**Tableau 10 |** Bénéficiaires et valeur ajoutée potentielle, pour chacun d'entre eux, d'un registre central des tests de génétique

Bénéficiaire	Plus-value
Les huit Centres de Génétique Humaine (CGH) belges (prestations de soins de santé)	- automatisation des rapports et diminution de la charge administrative
	- visibilité nationale et internationale de l'offre
	- conformité avec les directives et recommandations nationales (5), européennes (7) et internationales (108)
INAMI (et autres organismes publics compétents) (politique en matière de soins de santé)	- centralisation et uniformisation des données pour l'évaluation des soins demandés et des budgets nécessaires, planification des soins de santé
	- harmonisation des rapports d'activités
	- transparence quant aux volumes et aux coûts des tests réalisés
WIV-ISP (études des soins de santé)	- centralisation et uniformisation des données pour les études épidémiologiques (au niveau de la population)
	- mesurer les services des CGH belges
	- partage automatique des données (belges) avec Orphanet
Orphanet (et banques de données similaires) (transmission d'informations et de connaissances)	- importation et actualisation automatiques des données
	- banque de données actuelle, correcte et complète
Médecins (prestations de soins de santé) / patients, associations de patient (utilisation de soins de santé)	- aperçu complet et actuel de l'offre en matière de tests de génétique
	- aperçu complet et actuel des évaluations de qualité
	- informations pratiques sur les tests

#### 4.4. MÉTHODOLOGIE

Pour parvenir à une première proposition préliminaire de registre des tests de génétique et tester la faisabilité de sa mise en œuvre effective, les étapes suivantes ont été engagées:

- analyse de quelques applications similaires, déjà en service (publique et commercial), et des observations/recommandations à ce sujet dans la littérature;
- analyse de la manière dont les données des tests de génétique sont actuellement inventoriées dans les CGH;
- analyse du traitement des données dans Orphanet;
- analyse des besoins et desiderata des principaux utilisateurs (CGH, INAMI, WIV-ISP et Orphanet).



## 4.5. RÉSULTATS

*Observations après l'analyse de banque de données existantes pour les tests de génétique (Annexe 11):*

- les éléments de données « test de génétique », « maladie » et « gène » sont reliés entre eux (ce qui signifie qu'il est possible de rechercher les tests qui permettent de diagnostiquer une maladie spécifique ou qui analysent un gène spécifique, ou de rechercher tous les gènes ou toutes les maladies qui sont ciblé(e)s par un test spécifique, ou de rechercher les maladies qui sont associées à un gène spécifique, ou de rechercher les gènes qui interviennent dans une maladie spécifique...);
- les codes internationaux et les références croisées (avec symboles d'identification des données correspondantes dans les banques de données externes) sont utilisés pour identifier explicitement les données qui sont (actuellement) les plus souvent utilisées: (i) pour les maladies: Orphanet (80), OMIM (127), ICD-10 (136); (ii) pour les gènes: OMIM (127), HGNC (137), NCBI-Gene (138), ENSEMBL (139);
- les coordonnées détaillées du laboratoire (et du personnel) sont indiquées, y compris les informations concernant l'accréditation et la participation aux EEQ;
- les tests sont classés par catégorie (p. ex. sous-domaine [«*cytogénétique*»...]; contexte [«*diagnostic*», «*pré-symptomatique*»...]; objectif [«*séquençage de la région codante*», «*méthylation*» ...]);
- la méthodologie utilisée est indiquée.

*Observations après l'analyse de la manière dont les données des tests de génétique sont inventoriées dans les CGH (Annexe 12):*

- le type d'informations enregistré dans les bases de données de tests de génétique existantes n'est souvent pas disponible dans les LIMS des CGH, mais bien dans des listes limitatives dressées par les CGH pour l'INAMI;
- la plupart des informations concernant les tests de génétique qui sont demandées par et/ou qui peuvent être utiles aux principaux utilisateurs d'un premier registre des résultats des tests de génétique sont disponibles dans les CGH;
- il n'y a pas de grandes différences entre les CGH pour ce qui concerne les types de données qui sont inventoriées;
- il existe en revanche de grandes différences dans la manière dont les différentes données sont enregistrées et reliées entre elles, ainsi qu'au niveau du format sous lequel ces données sont disponibles;
- certaines données ne sont pas directement accessibles dans les systèmes informatiques des CGH, parce qu'elles ne sont pas enregistrées telles quelles, mais dérivées d'autres données, ou parce qu'elles sont uniquement disponibles au format texte;
- les codes internationaux et références croisées vers les banques de données externes sont peu utilisés;
- les terminologies standardisées sont peu utilisées;
- certaines parties du rapport d'activité INAMI sont générées de manière automatique (des requêtes ont été implémentées en ce sens), tandis que d'autres sections sont ajoutées manuellement; les éléments qui sont repris dans le rapport et la manière dont les tableaux sont générés diffèrent d'un CGH à l'autre (faute de directives);
- chaque CGH publie sur son site web sa propre liste de tests; les informations additionnelles qu'il y ajoute varient d'un CGH à l'autre;
- il est difficile d'obtenir un aperçu comparable de tous les analyses réalisées dans les différents CGH (facturées ou non; réalisées en interne ou sous-traitées).

*Observations après l'analyse du traitement des données dans Orphanet :*

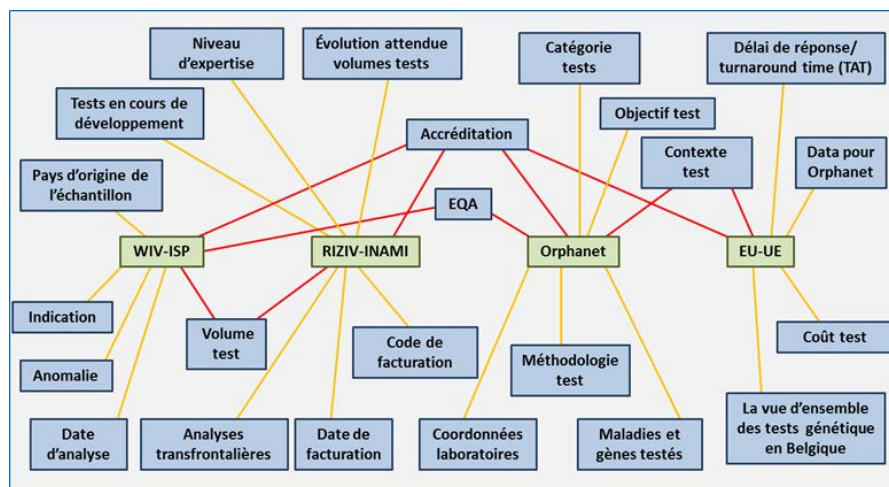
- le modèle de données d'Orphanet (80) a été révisé dernièrement (2015) (140) et un nouveau modèle s'est mis en œuvre (2016) (141) (il est donc très peu probable qu'il change encore à court terme);
- la possibilité d'enregistrer et d'illustrer une analyse de « gene panels » a été développée;
- des termes précis seront invariablement utilisés pour désigner les cas spécifiques des différentes catégories de données (comme le contexte d'un test); il peut s'agir d'un premier pas en direction de la standardisation des terminologies;

- Orphanet permet l'importation automatique de données au format CSV (Comma-Separated Values); le modèle de tableau utilisé pour l'importation est disponible auprès du WIV-ISP;
- ces données ne peuvent pas être transférées automatiquement des systèmes informatiques des CGH;
- une mise en correspondance des systèmes de codage pour les maladies et les gènes est possible, de même que des associations entre maladies et gènes (disponibles sur Orphadata (142)).

D'après l'analyse des besoins et desiderata des principaux utilisateurs et compte tenu des recommandations européennes (7), il est souhaitable que les données suivantes soient répertoriées (Figure 2) (Annexe 13):

- WIV-ISP : indications, résultats/anomalies et volumes des tests; informations concernant les accréditations et les EEQ (voir Section 3); pays d'origine de l'échantillon; date de l'analyse;
- INAMI : code de facturation; date de facturation; volumes des tests; accréditation; évolution; niveau de spécialisation/d'expertise; tests en cours de développement; analyses transfrontalières;
- Orphanet : maladies et gènes testés; coordonnées des laboratoires; informations relatives aux accréditations et EEQ; contexte, objectif, catégorie et méthodologie des tests (voir Section 3 – 3.5.3.3);
- Recommandations européennes (7) : accès ouvert à la vue d'ensemble des tests de génétique disponibles en Belgique; accréditation; cadre du test; délai de réponse/turnaround time (TAT); informations relatives aux prix; données pour Orphanet;
- CGH : extraction automatique des rapports d'activités et de la liste limitative.

**Figure 2 |** Données (cadres bleus) à enregistrer dans un registre central belge pour les tests de génétique, sur la base des besoins des utilisateurs et des recommandations européennes (cadres verts). Certaines données n'ont été demandées que par un seul utilisateur (ligne orange), tandis que d'autres sont souhaitées par plusieurs utilisateurs (ligne rouge)



## 4.6. PROPOSITIONS PRÉLIMINAIRES ET MODALITÉS

### 4.6.1. PLATE-FORME DE CONCERTATION

Un registre des tests de génétique implique plusieurs parties, ayant toutes leurs propres objectifs. Il sera dès lors important de déterminer, avec précision et en concertation, les données à collecter (obligatoirement ou facultativement) et à relier de manière logique. Un groupe de travail peut être constitué à cette fin, regroupant divers représentants des parties prenantes. En guise d'alternative, le groupe de travail peut servir de plate-forme, à l'instar de la plate-forme « harmonisation de l'encodage des données dans les centres de génétique » mise sur pied au sein du Collège de génétique humaine en vue de traiter la problématique liée à la diversité des LIMS dans les différents CGH. Le Collège s'est montré prêt à inclure un représentant du WIV-ISP dans ce groupe de travail.

#### 4.6.2. PROPOSITION POUR DEUX APPLICATIONS COMPLÉMENTAIRES

Vu les objectifs de l'action 2 (inventaire des tests de génétique et registre des résultats de tests) (1) et les besoins et souhaits des différents utilisateurs (4.5 Résultats), un registre central des tests de génétique devrait idéalement inclure des données décrivant différents aspects des tests de génétique, avec différents degrés de granularité:

- **informations générales** – description des **tests de génétique** proposés par les CGH: par exemple, quelles maladies peuvent-ils dépister, quels gènes (ou chromosomes, ou régions spécifiques) sont analysés, par quel CGH sont-ils proposés, quelles techniques de laboratoire sont employées (des bases de données contenant de telles informations existent déjà dans d'autres pays : on peut citer le HGQN en Allemagne (143) et le UKGTN au Royaume-Uni (144), mais pas encore en Belgique).
- **informations spécifiques** – description des **analyses individuelles de génétique** réalisées par les CGH: par exemple: identification du patient pour qui l'analyse a été réalisée, indication et contexte (problématique, comme prénatal, pré-symptomatique, etc.) de cette analyse, résultat de l'analyse et code de facturation utilisé [article 33 de la nomenclature].

Ces données sont disponibles, mais pas dans une source unique, et doivent donc être extraites de plusieurs sources et intégrées dans un registre central :

- **Informations générales sur les tests génétiques proposés par les CGH** – ces données ne sont pas disponibles dans les LIMS des CGH et doivent donc être recueillies depuis une autre source. S'il existe des bases de données qui consignent ces informations, comme Orphanet (80) ou GTR (123), celles-ci ne sont pas toujours à jour et ne contiennent pas de liste exhaustive des tests génétiques proposés par les CGH belges. En sus de ces bases de données, il existe la **liste limitative** établie chaque année par les CGH à l'intention de l'INAMI, qui reprend tous les tests proposés par chaque CGH et les détails relatifs à ces tests, comme les gènes analysés.
- **Informations spécifiques relatives aux analyses individuelles de génétique menées par les CGH** – ces données sont seulement disponibles dans les **LIMS** des différents CGH. Le type d'analyse réalisé est spécifié dans le LIMS à l'aide d'un code spécifique qui diffère d'un CGH à un autre et qui ne livre pas, en lui-même, d'informations générales sur le test génétique effectué.

Si l'on veut décrire dans un registre central les deux aspects d'un « test de génétique » (le test général, d'une part, et l'analyse effectuée, d'autre part), ces données doivent être extraites de plusieurs sources et être combinées. Il est pratiquement impossible pour les CGH d'ajouter dans le LIMS, au côté des analyses, les informations générales sur les tests (et cela conduirait à des redondances, qui doivent être évitées). À l'inverse, le fait d'établir une liste des tests disponibles en Belgique et la compléter chaque année avec les quantités d'analyses positives et négatives menées (sur la base du LIMS) ne constitue non plus ni une solution efficace ni une solution facile à automatiser. Compte tenu de la disponibilité des données nécessaires, de la situation actuelle dans les CGH et de leurs différents LIMS, et du délai pour intégrer de nouveaux registres dans Healthdata.be (4.6.5 Implémentation via Healthdata.be), l'option la plus réaliste (techniquement, financièrement et temporellement) tant pour les (sponsors des) concepteurs du registre que pour les CGH (en leur qualité de fournisseurs de données) semble, pour l'heure, être l'implémentation de deux applications complémentaires, reliées entre elles :

- une **base de données pour les tests génétiques** (données issues de la liste limitative), qui présente un aperçu des tests génétiques proposés en Belgique (par CGH) et des détails complémentaires pour chaque test, comme des informations sur le CGH qui le propose, sur les maladies et gènes étudiés et sur la méthode employée (4.6.3 Banque de données des tests de génétique).
- un **registre des résultats des tests de génétique** (données issues du LIMS), qui livre un aperçu des analyses réalisées (par CGH) et des détails complémentaires pour chaque analyse comme l'indication précise dans le cadre de laquelle elles ont été réalisées, le résultat obtenu et des informations sur le patient (4.6.4 Registre des résultats des tests de génétique).

Ces deux applications sont **complémentaires**. La base de données est en effet nécessaire pour venir, à terme, associer aux analyses individuelles inscrites dans le registre des résultats des tests de génétique des informations générales sur les tests correspondants : si l'on collecte (*dans un registre des résultats des tests de génétique*) des données sur une analyse spécifique (effectuée sur un certain type d'échantillon,

sur un certain type de patient, pour une certaine indication, dans un certain contexte et avec un certain résultat) en les extrayant du LIMS d'un CGH donné et que l'on veut savoir pour quelle maladie ce test a été conçu, quels gènes ont été analysés, quelle méthode/technique a été employée et si le CGH est accrédité pour le test en question, l'analyse spécifique en question doit pouvoir être reliée aux informations générales sur le test pouvant être extraites de la liste limitative (*dans une base de données pour les tests génétiques*). Ce jumelage peut se faire à l'aide des codes spécifiques utilisés par les CGH dans le LIMS pour désigner le type d'analyse. Ces codes doivent être associés aux tests correspondants dans la base de données des tests de génétique (ajout manuel unique à la liste limitative, qui pourra alors servir pour ajouter initialement des informations à cette base de données), de sorte à relier chaque analyse individuelle du registre au test correspondant décrit dans la base de données.

Pour être efficace, ces applications doivent disposer des fonctionnalités essentielles nécessaires pour répondre aux besoins des différents types d'utilisateurs, pour minimiser les efforts et les coûts et pour préserver la qualité et l'utilité des données; plusieurs de ses aspects ont été retrouvés dans des banques de données existantes des tests de génétique (Annexe 11):

- inventorisation d'informations détaillées concernant les tests de génétique;
- mise en œuvre d'un modèle de données optimal afin d'assurer un lien logique entre les données;
- codage des données avec mise en correspondance automatique entre les différents systèmes de codage (119);
- implémentation de vocabulaires ou d'ontologies contrôlés (existants et appliqués à grande échelle);
- références croisées et hyperliens vers les sources de données externes où des données identiques ou similaires ont été décrites;
- pré-alimentation de la banque de données au moyen des données disponibles, issues de sources externes (lorsque cela est possible);
- accès des différentes parties aux données centralisées (moyennant des droits d'accès spécifiques);
- importation automatique de données, éventuellement au départ de sources différentes;
- mise en œuvre de règles de validation des données;
- interface administrative en plusieurs langues pour la saisie/le traitement manuel(le) des données;
- traçabilité des données (possibilité de consulter l'historique des données, documentation automatique des modifications);
- données entièrement et/ou partiellement disponibles au téléchargement sous un format adéquat;
- interface web conviviale, disponible en plusieurs langues et dotée d'une fonction de recherche;
- possibilité de générer des rapports automatiques.

#### 4.6.3. BANQUE DE DONNÉES DES TESTS DE GÉNÉTIQUE

Pour éviter certaines complications décrites ci-dessus, nous optons pour une banque de données des tests de génétique qui contiendra uniquement des informations sur le test général (comme des relations test-maladie-gène avec des références croisées correspondantes et le laboratoire qui a effectué le test) (Figure 3) (Annexe 14). Les informations nécessaires se trouvent dans les listes limitatives, qui contiennent tous les tests facturables (par CGH) avec des descriptifs sous forme de tableau. Les CGH actualisent les listes chaque année. Des informations supplémentaires (p. ex. sur les méthodes techniques, le TAT ou l'EEQ) peuvent également être recueillies par un collaborateur du projet et ajoutées aux listes. Ces informations sont disponibles dans les guides de laboratoire des CGH (online) ou après consultation des CGH. Étant donné qu'une telle banque de données ne décrit que les tests disponibles et non pas les analyses individuelles, sa finalité est limitée et elle ne peut pas être utilisée pour des études épidémiologiques ou des rapportages automatisés. Les volumes des analyses positives et négatives pourraient également être capturés, à condition d'effectuer quelques adaptations mineures au modèle de données. La capture des volumes par indication et par anomalie identifiée (ce qui est plus utile) nécessiterait des changements plus profonds. Dans tous les cas, ces informations devraient être ajoutées par les CGH, ce qui va à l'encontre de l'objectif poursuivi par les bases de données et les registres, et qui vise à réduire la charge de travail. Ces fonctionnalités supplémentaires seront en tout cas également implémentées au sein du registre des résultats des tests à un stade ultérieur (4.6.4 Registre des résultats des tests de génétique). Chaque analyse individuelle dans ce registre sera alors liée au test correspondant dans la banque

de données. Malgré certaines limitations la banque de données elle-même offre quelques possibilités d'application:

- elle peut être utilisée afin de générer le portefeuille des tests de génétique en Belgique (y compris les descriptifs);
- les données peuvent être identifiées de manière explicite par des codages et des références croisées, ce qui permet de les associer à des données comparables dans d'autres bases de données;
- contrairement à la liste limitative existante, la banque de données permet une consultation facile des informations (p. ex. tous les CGH où un test particulier peut être effectué, ou une liste des techniques utilisées par CGH, ou une liste des tests accrédités par CGH...). La présentation via le site web/l'interface utilisateur est claire;
- les informations sur les tests de génétique en Belgique capturées via Orphanet peuvent être actualisées automatiquement.

#### **=> avantages :**

- les données des différents CGH sont déjà groupées et disponibles sous un simple format de tableau;
- les relations test-maladie-gène et les références croisées vers OMIM pour les gènes sont mentionnées dans la liste;
- la solution peut être appliquée à court terme et avec des moyens limités, compte tenu de la moindre complexité du modèle de données et de l'importation des données, et peut être indépendante du planning de Healthdata.be;
- cette approche nécessite peu ou pas d'effort supplémentaire des CGH;
- le premier objectif du Plan belge pour les maladies rares (portefeuille) (1) est réalisé.

#### **=> inconvénients :**

- pas de données sur le contexte, les indications, les résultats et les volumes des tests effectués; par conséquent, aucune utilité directe pour les analyses épidémiologiques, ni pour le compte rendu automatique des activités de laboratoire.

#### **! remarques :**

- L'utilisation des données incluses dans la liste limitative

- Les tests dans la liste limitative sont associés à un **code de facturation INAMI**, mais une analyse particulière peut avoir un code de facturation différent, en fonction du contexte de l'analyse. Alors il semble préférable de ne pas associer le code de facturation à un test dans la base de données des tests de génétique, mais de l'associer aux analyses individuelles dans le registre des résultats des tests (4.6.4 Registre des résultats des tests de génétique). Cependant, il y a des généticiens qui se basent sur ce code afin d'identifier rapidement la complexité et la nature du test, auquel cas il est utile d'associer le code au test à ce niveau-ci.
- La liste limitative contient un certain nombre de colonnes contenant des **détails spécifiques au test**, qui ne sont pas inclus actuellement dans le tableau 'TEST' dans la proposition ci-jointe (Annexe 14) (p. ex. les colonnes 'ORF seq/mut analysis', 'DEL/DUP', 'Mut(#)' et 'Number of exons'). Selon certains CGH, ces détails devraient être inclus dans la base de données, p. ex. au cas où des médecins travaillant à l'étranger recherchent un test spécifique; pour d'autres CGH, cela semble inutile.

- Données additionnelles pas incluses dans la liste limitative

- Les **codes spécifiques** qui sont utilisés dans les LIMS des CGH pour indiquer le type d'analyse, doivent être ajoutés aux tests correspondants dans la liste limitative afin d'associer la base de données des tests avec le registre des résultats des tests.
- Il n'existe pas de liste limitative des **tests cytogénétiques**. Ces tests sont limités en nombre et pourraient être ajoutés manuellement à la base de données, par les CGH ou par un collaborateur du projet après consultation des CGH.
- Les tests génétiques qui sont **sous-traités aux laboratoires à l'étranger** ne sont pas inclus dans la liste limitative. Ces analyses sont disponibles dans des listes qui sont uniformes d'un CGH à l'autre

et auxquelles on peut éventuellement ajouter des détails (par les CGH ou par un collaborateur du projet après consultation des CGH).

- Idéalement, la base de données contiendra aussi des informations concernant la **participation aux EEQ** par les laboratoires (p. ex. schéma, fournisseur, date de la participation, test/ méthode concerné(e)), entre autres pour l'actualisation de ces données en Orphanet (pas inclus actuellement dans la proposition ci-jointe (Annexe 14)). Les CGH ne semblent pas favorables à la capture de ces informations dans la base de données: certains trouvent cela inutile puisque l'accréditation est suffisante pour indiquer la qualité; ces informations ne sont souvent pas informatisées dans les CGH; et en tout cas, il ne faut pas que les résultats des EEQ soient annoncés. Les sources potentielles d'informations sur la participation d'EEQ sont les fournisseurs d'EEQ (via Orphanet et le WIV-ISP, seulement pour les grands fournisseurs) et BELAC (qui ne demande ces informations que pour les audits). Ces informations devraient peut-être être entrées manuellement. Il convient de noter que le HGQN (143) (p. ex. <http://www.hgqn.org/index.php?lang=en&moveto=labs&ID=89>) et le UKGTN (144) (p. ex. <http://ukgtn.nhs.uk/find-a-test/search-by-disorder-gene/details/1033/>), entre autres, contiennent ces informations.
  - Pour la majorité des tests, le **Turnaround time (TAT)** se trouve dans les guides de laboratoire (online) des CGH. Les TAT pourraient être ajoutés manuellement à la base de données. Il convient de noter que le TAT n'est pas constant, mais peut être changé (annuellement) par les CGH. En plus, pour le même test le TAT peut différer en fonction du contexte de l'analyse, p. ex. si une analyse est effectuée dans le but d'une opération. Pour le TAT on ne peut donc attendre qu'un intervalle ou une valeur maximale.
  - Concernant les **méthodes/techniques** appliquées, il semble préférable de se limiter à la méthode générale; celles-ci se trouvent généralement dans les guides de laboratoire (online) des CGH, et pourraient par conséquent être ajoutées à la base de données.
  - Capturer des **détails expérimentaux** (p. ex. des séquences des amorces) dans la banque de données sera difficile, et actuellement les utilisateurs de ces informations n'ont pas encore été identifiés.
  - La liste limitative n'indique pas si un CGH est **spécialisé** pour un test particulier (surtout au niveau européen ou international), ou si le test est en **développement** au sein du CGH. Néanmoins, ces informations se trouvent dans les rapports d'activités et pourraient être ajoutées à la base de données d'une manière uniforme (p. ex. il y a un CGH qui utilise dans son rapport l'annotation G ('généraliste'), S ('spécialiste') ou D ('développement') pour indiquer ces détails).
- Panneaux des gènes
- Pour une proportion importante des tests moléculaires on n'analyse pas un seul gène mais un **panneau de gènes** qui contient plusieurs gènes. Quand le nombre de gènes dans un panneau est limité, tous les gènes sont indiqués dans la liste limitative, mais pour une dizaine de tests (liste limitative de 2015) il y a que le nombre des gènes dans le panneau qui est donné. Il existe des panneaux qui contiennent plus de 150 gènes, et le contenu d'un panneau est variable. Par conséquent, en fonction du CGH il est difficile de préciser tous les gènes contenus dans un panneau et d'actualiser régulièrement ces informations. Néanmoins, le GTR (123) avec le panneau AllNeuro de 1038 gènes (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/tests/528053/>), le UKGTN (144) avec un panneau pour Cataracte Congénitale de 113 gènes (<http://ukgtn.nhs.uk/find-a-test/search-by-disorder-gene/details/4652/>), et le HGQN (143) avec un panneau Neuropathie de 58 gènes (<http://www.hgqn.org/en/institutes/index.php?ID=89>) y parviennent bien. Les gènes pourraient être ajoutés manuellement à la liste limitative, par un collaborateur du projet après consultation des CGH. Si le contenu d'un panneau change, les CGH doivent actualiser ces informations dans la banque de données.
  - Il existe une tendance à la détermination complète du **génomome, exome ou Mendeliome** (110;117), avec une fenêtre particulière définie pour l'analyse des séquences en fonction de l'indication. Dans ce contexte, un test peut être décrit avec les gènes qui sont effectivement analysés, dans le contexte d'une maladie particulière, même si on détermine d'abord l'ensemble du Mendeliome par exemple.

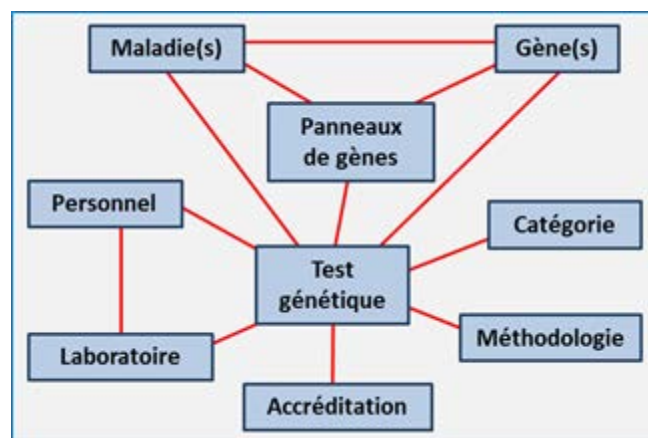
- Uniformisation et standardisation

- Il convient de souligner l'importance **des vocabulaires contrôlés, des références croisées, et du codage des données**. Cela se manifeste également au niveau de leur utilisation extensive dans d'autres bases de données comme HGQN (143), LOD (145), UKGTN (144), et GTR (123). Dans la liste limitative se trouve, pour chaque gène, le code OMIM correspondant. En plus, Orphanet offre des fichiers (142) pour convertir les codes OMIM en codes correspondantes au niveau des autres bases de données comme ENSEMBL (139) et HGNC (137). Pour les maladies il n'y a pas contre pas de codes dans la liste limitative. S'il est souhaitable de pouvoir en disposer (p. ex. des codes ORPHA), ils doivent être ajoutés. Orphanet offre des fichiers (142) pour convertir les codes ORPHA en les codes correspondantes pour d'autres nomenclatures comme OMIM (127) et ICD-10 (136).

- Usage et applications

- Bien que **la finalité d'une telle base de données soit limitée** (elle ne permet ni des études épidémiologiques, ni un rapportage automatisé), elle offre déjà un aperçu clair de tous les tests (et des descriptifs) qui sont disponibles en Belgique. Ces informations peuvent être utilisées pour actualiser automatiquement des données en Orphanet. Les fonctionnalités qui manquent dans cette première phase seront mise en œuvre avec le registre des résultats des tests ; la banque de données sera alors une **application complémentaire** qui décrit les tests utilisés lors des analyses individuelles capturées dans le registre.
- Ce sont les CGH qui ont besoin de savoir où un test particulier est disponible, pour pouvoir répondre à une demande. Il est donc peu probable que des **médecins en Belgique** consulteront la banque de données à la recherche d'un test. À cet égard, la banque de données sera utile seulement pour des médecins à l'étranger qui cherchent un test spécifique en Belgique. Toutefois, cette fonctionnalité est déjà fournie au niveau européen par Orphanet (80); il est donc important que les informations d'Orphanet soient actuelles.
- La base de données peut aussi être utilisée pour **générer automatiquement la liste limitative**. La banque de données serait alors basée sur la liste limitative la plus récente, et serait par la suite mise à jour par les CGH. Dans ce cas il est aussi nécessaire de capturer dans la banque de données les codes de facturation (INAMI) qui sont associés avec les tests dans la liste limitative (ceci n'est pas prévu dans la proposition ci-incluse).

Figure 3 | Représentation schématique d'une proposition préliminaire d'une banque de données des tests de génétique, reprenant les principaux éléments de données (cadres) et les liens entre ces éléments (lignes). La proposition s'appuie sur des données disponibles au départ de listes exhaustives (Annexe 14). Des informations concernant des tests confiés aux laboratoires étrangers ou concernant la participation aux programmes d'EEQ peuvent éventuellement être ajoutées (manuellement)



#### 4.6.4. REGISTRE DES RÉSULTATS DES TESTS DE GÉNÉTIQUE

Contrairement à la banque de données, le registre des résultats des tests de génétique contiendra les données d'identification codées des patients. En conséquence, son implémentation doit passer par Healthdata.be (99), une plate-forme sécurisée pour l'enregistrement et le stockage standardisés des données de santé. Idéalement, le registre contiendra, pour chaque patient, tous les détails des analyses effectuées, y compris les indications et le contexte dans lesquels elles ont été réalisées, les anomalies identifiées, et les échantillons utilisés. Logiquement, ces données seront importées au départ des LIMS des CGH selon un processus sécurisé via HD4DP, une application de collecte des données via Healthdata.be qui est déjà installée dans les CGH. Compte tenu de la diversité des systèmes (structure des données, définitions et formats) entre les différents CGH, l'importation et l'uniformisation des données seront probablement le plus gros obstacle à la mise en œuvre de ce registre. Pour traiter la problématique des LIMS hétérogènes, un groupe de travail « harmonisation » a déjà été mis sur pied au sein du Collège de génétique humaine (4.6.1 Plate-forme de concertation).

Malgré les nombreuses possibilités (4.3 contexte visé), il semble recommandable de commencer avec un registre initial comportant un minimum de variables, pour des données qui sont actuellement déjà enregistrées de façon structurée dans (la plupart) des CGH. La proposition ci-jointe (Annexe 15) est basée sur les possibilités actuelles du LIMS dans les CGH, sur les registres de patients existants, ainsi que sur des recommandations de la littérature à ce sujet (146-148). Un tel registre permettra d'obtenir un aperçu transparent des activités de laboratoire des CGH, d'exécuter des analyses épidémiologiques, ainsi que d'automatiser le rapportage (avec les volumes des tests effectués par indication, contexte et/ou résultat). Par après, la fonctionnalité pourra être élargie en enregistrant des informations supplémentaires. Il est par contre important que des objectifs plus ambitieux soient déjà pris en compte dès le début du développement du registre, parce que de nouvelles variables exigent toujours la validation du Comité Sectoriel de la Santé. Les variables pour lesquelles les données ne sont pas disponibles actuellement pourraient être facultatives dans un premier temps et ne deviendraient obligatoires que plus tard.

##### **! remarques :**

- Éléments de données

- Il faut une **identification unique du patient**, entre autre pour l'interconnexion avec d'autres registres. Le numéro de registre national pourrait par exemple être utilisé. Cependant, celui-ci n'est pas disponible en cas d'analyses prénatales ou pour les patients vivant à l'étranger; à cette fin, il est nécessaire de déterminer un autre type d'identification (harmonisé).
- Chaque CGH utilise ses propres codes dans le LIMS pour indiquer le type de test pour chaque analyse effectuée. Ces codes peuvent être utilisés pour **associer chaque analyse** dans le registre des résultats des tests **au test correspondant** qui est décrit dans la banque de données des tests.
- Un CGH souligne qu'il est préférable de **limiter l'enregistrement central** des analyses effectuées aux données qui sont déjà enregistrées de manière structurée dans les CGH; si on souhaite des détails supplémentaires à certaines fins (p. ex. des études épidémiologiques), ils peuvent être directement demandés aux CGH.
- En général, il n'est pas possible de savoir qui a **demandé, effectué ou validé une analyse**, et les CGH remettent en question l'utilité de l'enregistrement central de ces informations, sachant que la personne qui a référé le patient au CGH est déjà enregistrée dans le RCMR. Au cours de cette étude de faisabilité, nous n'avons pas identifié d'utilisateurs qui souhaiteraient ces informations, même si elles peuvent être théoriquement intéressantes pour retrouver des médecins qui demandent beaucoup de tests avec des résultats négatifs.
- Des **informations cliniques ou des symptômes spécifiques** se trouvent rarement dans les LIMS des CGH (ou seulement en texte libre, ce qui est difficile à consulter). Par conséquent, des relations du type génotype-phénotype ne peuvent actuellement pas être extraites des CGH. Certains CGH ont des projets visant à enregistrer des symptômes dans le LIMS à l'aide des termes standardisés de l'HPO.
- La plupart du temps le **pays d'origine, la nationalité et l'ethnicité** du patient ne sont pas enregistrés dans les CGH. Si ces informations étaient plus complètes, elles pourraient être utiles



sur le plan démographique; mais importer ces données dans le registre n'amène actuellement que peu de valeur ajoutée.

- Plusieurs **dates** peuvent être enregistrées pour un échantillon/une analyse: date de prélèvement, de réception, de début d'analyse, de fin d'analyse, de validation du compte rendu, de facturation; il est nécessaire de déterminer quelle est la plus appropriée pour dater une analyse dans le registre.
- Des informations sur le type d'**échantillon** (et d'extrait) et sur le tissu de provenance sont disponibles dans les CGH. Cependant ces informations ne sont actuellement pas indiquées avec des termes standardisés, ce qui limite leur utilité. Il est possible de générer un tableau qui permettra de convertir des termes spécifiques qui sont utilisés dans les laboratoires en des termes standardisés pour le registre central.
- Orphanet veut indiquer le **but d'une analyse** en utilisant des termes spécifiques (p. ex. *'Methylation analysis', 'Sequence analysis: entire coding region', 'Deletion/duplication analysis',...*) (140). Actuellement les CGH n'enregistrent pas ces informations, mais dans certains cas il est éventuellement possible de déduire le but d'une analyse (au sens d'Orphanet) à partir des résultats ou du type de test effectué.

#### - Enregistrement des résultats des tests

- Tous les **résultats d'une analyse** sont disponibles dans les laboratoires, mais ils ne sont pas tous enregistrés dans les LIMS. En fonction du type d'analyse, un très grand nombre de variantes peuvent être observées, dont l'utilité n'est pas toujours connue. En règle générale, les variantes observées sont catégorisées selon une échelle de 1 à 5 (149), et seules les variantes des catégories 3, 4 et 5 sont enregistrées et rapportées au patient. Généralement les variantes sont indiquées avec la terminologie HGVS (125;150) (+ la séquence de référence sur laquelle les positions sont basées), la plupart du temps en texte libre. Quand beaucoup de variantes sont observées, elles sont directement copiées depuis le logiciel du laboratoire vers le rapport, sans que ces résultats ne soient introduits dans le LIMS. Il ne semble dès lors pas faisable d'importer toutes les variantes observées dans un registre central, bien que ceci doive être l'ambition dans le cadre d'une banque de données nationale des mutations (au moins pour les mutations dont la pathogénicité est connue). Certains CGH utilisent en plus des catégories spécifiques pour indiquer le résultat d'une analyse ('porteur', 'patient', 'négatif', 'variante non-classifiée'). Ces catégories peuvent être (provisoirement) utilisées pour indiquer les résultats dans le registre. Des indications concernant les résultats spécifiquement fournis par les différents laboratoires peuvent être converties à l'aide de tableaux à des termes standardisés dans le registre. Dans ce cas spécifique, les objectifs du registre doivent être déterminés avec certitude.

#### - Facturation versus activités

- Pour l'INAMI le registre des résultats des tests de génétique doit refléter les **activités** des CGH (i.e. toutes les analyses effectuées, en incluant les échantillons provenant de l'étranger et les analyses sous-traitées aux laboratoires à l'étranger) et pas seulement les analyses facturées à l'INAMI.
- En théorie les CGH peuvent enregistrer **pour chaque analyse le code de facturation de l'INAMI correspondant**, mais la manière dont cette fonctionnalité est implémentée dans les systèmes d'information diffère d'un CGH à l'autre. Certains CGH enregistrent les codes dans le LIMS tandis que d'autres utilisent des codes internes qui sont interprétés par le service de facturation. En plus, les règles de cumul de l'Article 33 (5) sont implémentées dans le LIMS par certains CGH, mais pas par d'autres. Dans ce dernier cas, ces règles doivent être appliquées ultérieurement par les services de facturation. Ces services n'ont pas une vue sur les activités des laboratoires, et en même temps les laboratoires n'ont pas une vue sur les facturations réelles. Par conséquent, le nombre d'analyses effectivement facturées peut être inférieur au nombre d'analyses enregistrées avec un code de facturation dans le LIMS. Même dans les CGH où les règles de cumul sont appliquées dans le LIMS, il existe des différences entre les chiffres que le service de facturation fournit sur une base régulière à l'INAMI et les chiffres selon le LIMS. La source de ces différences n'est pas toujours claire.
- Un CGH argumente que, puisque l'INAMI reçoit déjà un aperçu du nombre d'analyses facturées (par les services de facturation), le registre devrait contenir les **analyses effectuées** et que donc ce registre refléterait les activités des CGH. Cela permettrait de déterminer quelle fraction des analyses effectuées est effectivement facturée. Dans ce cas, la façon dont les informations sur les

facturations sont fournies à l'INAMI par le service concerné doit être retenue, parce que la plupart du temps il est difficile d'associer ces données avec les analyses individuelles.

- Échantillons provenant de et envoyés vers l'étranger

- Certains CGH préfèrent de ne pas enregistrer les **échantillons provenant de l'étranger** dans un registre central (avec comme argument que de toute façon ces analyses ne sont pas facturées à l'INAMI).
- Tous les CGH n'enregistrent pas les **analyses qui sont sous-traitées aux laboratoires à l'étranger** dans leur LIMS; ces analyses sont en tous cas énumérées dans des tableaux uniformes pour rapportage à l'INAMI. En général, les informations qui sont disponibles pour ces analyses ne sont pas si détaillées et autrement structurées que les données des analyses effectuées par les CGH eux-mêmes.
- Dans le cas des **patients étrangers** qui se font tester dans un CGH belge, plusieurs données (comme la nationalité) relatives au patient peuvent manquer. En plus il n'y a pas un code d'identification spécifique qui est enregistré pour ces patients (comme le numéro de registre national en cas des patients belges).

#### 4.6.5. IMPLÉMENTATION VIA HEALTHDATA.BE

Healthdata.be (99) est un service du WIV-ISP chargé, avec un budget de l'INAMI, du développement, de l'implémentation et de la gestion de registres qui contiennent des données de santé, ainsi que de la collecte de données y afférentes. Les priorités et le planning sont fixés par le Comité de gestion de Healthdata.be. Une fois le projet démarré, les préparatifs en vue de l'implémentation d'un registre dureront une année entière. Une planification et une implémentation plus rapides sont possibles si un budget supplémentaire est débloqué en plus du budget dont Healthdata.be dispose déjà pour le support des registres. Le planning des nouveaux registres a déjà été défini jusqu'à la vague (*wave*) 3 (2016-2017). Les préparatifs pour un nouveau registre ne pourront donc commencer qu'en 2017-2018 au plus tôt (*wave* 4). Le lancement effectif dépendra des priorités fixées par l'INAMI pour ses registres à inclure dans Healthdata.be pour la période 2017-2020 et de l'effort estimé (à consentir par Healthdata.be) après dépôt de la demande d'un nouveau registre. Les priorités de l'INAMI doivent toutefois encore être fixées. Le délai pour la mise au point et la mise en œuvre du registre des résultats des tests de génétique, qui doit de toute façon passer par healthdata.be, ne peut donc pas encore être défini. Pour ce qui est de la base de données des tests de génétique, on dispose de deux options : (i) développement au sein de Healthdata.be également, à un moment à définir ultérieurement, en même temps que le registre des résultats des tests de génétique, ou (ii) conception en dehors de Healthdata.be, avec un lancement possible immédiatement et une intégration ultérieure au registre des résultats.

#### 4.6.6. SYSTÈMES DE CODAGE, RÉFÉRENCES CROISÉES ET VOCABULAIRES CONTRÔLÉS

Lorsqu'il est question de banques de données, une bonne méthode consiste généralement à identifier et décrire clairement et uniformément les données enregistrées, comme nous avons pu le constater (la plupart du temps) dans les banques de données des tests de génétique que nous avons étudiées (151;152). Une banque de données belge des tests de génétique (et un registre des résultats des tests) ne peut y faire exception. Ainsi, les données peuvent être identifiées et décrites de façon univoque au moyen de systèmes de codage et de vocabulaires ou d'ontologies contrôlés qui, dans l'idéal, existent déjà et sont déjà largement utilisés (Annexe 16). En utilisant les symboles d'identification correspondants, il est également possible de renvoyer à des données identiques ou similaires, disponibles dans diverses sources externes (références croisées) (Annexe 17), d'où il est aussi possible d'extraire certaines données pour pré-alimenter la banque de données (Annexe 18). En outre, les hyperliens peuvent être utilisés pour renvoyer les utilisateurs vers des informations plus détaillées, si celles-ci ne sont pas enregistrées dans la banque de données, par exemple les formulaires de demande pour l'un ou l'autre test, ou encore des renseignements sur le type et la fourniture des échantillons sur les sites web des CGH. Une solution alternative pourrait être de prévoir un modèle de données permettant l'enregistrement de ces données dans la banque de données.

#### 4.6.7. COORDINATION AVEC D'AUTRES REGISTRES

Certains registres, qu'ils soient déjà en place ou en cours de préparation, regroupent des données complémentaires ou liées aux données qui seraient captées dans une banque de données des tests de génétique et dans un registre des résultats des tests de génétique. À côté d'éviter l'enregistrement double, une association avec les registres apparentés apporte une plus-value en plus, par exemple lors de l'utilisation de données intégrées pour l'analyse des résultats (cliniques, économiques...) de tests ou de traitements spécifiques chez des profils de patients spécifiques, au demeurant l'un des objectifs principaux de l'étude et de la politique des soins de santé. Il est donc important que le développement de la banque de données des tests de génétique et (surtout) le registre des résultats des tests de génétique soient mis en coordination non seulement l'un avec l'autre, mais aussi avec les registres suivants:

- le Registre central des maladies rares (RCMR) (3);
- le Registre du cancer (4);
- le registre des données (de séquences) génomiques qui est actuellement en cours de développement au Centre du cancer du WIV-ISP;
- le Registre moléculaire humain que le Centre du cancer envisage de développer;
- la banque de données pour l'organisation des EEQ, à laquelle les CGH pourront accéder auprès du service Qualité des laboratoires médicaux du WIV-ISP si elle se concrétise (voir Section 3 – 3.5.3.5).

Pour ce qui concerne le lien demandé avec le RCMR (3) et le Registre du cancer (4), il semble judicieux de l'implémenter dans le cas du registre, via le patient, mais pas pour la banque de données.

#### 4.6.8. RAPPORT ANNUEL D'ACTIVITÉS STANDARDISÉ POUR L'INAMI

L'absence d'une fonctionnalité de compte rendu automatique dans le cas de la banque de données des tests de génétique (4.6.3 Banque de données des tests de génétique) peut être partiellement compensée par la création d'un modèle standardisé pour l'établissement du rapport d'activités que les CGH doivent remettre annuellement à l'INAMI. Ainsi, les rapports seront uniformes d'un CGH à l'autre et pourront donc être utilisés pour l'analyse des données combinées. Ce modèle peut être utilisé jusqu'à ce que le registre des résultats des tests de génétique soit devenu une réalité et permette leur génération automatique. La proposition d'un rapport d'activités uniforme (Annexe 19) s'appuie sur les rapports précédents (de 2013 et 2014) et des discussions avec l'INAMI et les CGH.

##### **! remarques :**

- Les CGH souhaitent une uniformisation des rapports (rapport d'activités Article 33, Convention, rapports annuels) pour les différentes autorités/administrations (INAMI, Agentschap Zorg en Gezondheid (Agence du Soins et de la Santé)), tant au niveau du contenu qu'au niveau du **calendrier**.
- Pour les tests de génétique, l'**INAMI** voudrait les informations suivantes dans le rapport d'activités: quels tests génétiques qui ont été effectués (et pour quelles maladies), les volumes correspondantes et les codes de facturation utilisés, les principales indications et les résultats des analyses, pour quels tests le CGH a obtenu la norme ISO-15189, pour quels tests le CGH est spécialisé ou non, et s'il y a des tests en développement.

### 4.7. ESTIMATION PRÉLIMINAIRE DES MOYENS ET DES DÉLAIS

#### 4.7.1. BUDGET

Partant des propositions préliminaires, une première estimation des moyens financiers et du délai nécessaires à la mise au point d'une banque de données relationnelles pour les tests de génétique a été réalisée en concertation avec le département informatique du WIV-ISP (Annexe 20). Cette estimation est évidemment assujettie aux décisions qui seront prises au cours des différentes phases de développement et de mise en œuvre (4.7.2 Plan par étapes). Par exemple, le choix peut se porter sur l'importation automatique de différentes données extraites de banques de données externes, ce qui implique un coût plus élevé au niveau du développement, tandis que la solution alternative – qui consiste en la saisie

manuelle des données – demande davantage d’efforts et de moyens du côté administratif. Le choix de passer, ou non, par Healthdata.be pour l’implémentation de la banque de données influencera lui aussi le calendrier et le budget (4.6.5 Implémentation via Healthdata.be). L’estimation est basée sur une base de données des tests génétiques plus complexe et plus détaillée que celle qui est proposée ici (4.6.3 Banque de données des tests de génétique), et serait donc le coût maximal pour le développement. Les coûts pour le développement d’un registre chez Healthdata.be sont estimés par Healthdata.be sur base d’une demande. En plus, l’INAMI peut opter de financer certains projets en dehors du financement de base. Actuellement, il n’est donc pas possible de faire une estimation des coûts pour le développement d’un registre des résultats des tests de génétique et pour une base de données des tests de génétique si celle-ci était également développée par Healthdata.be.

Il est aussi proposé de désigner pour une période de deux ans un collaborateur scientifique (1 équivalent temps plein (ETP)) responsable de la coordination de ce projet (basé sur le scénario le plus coûteux, à savoir un statut de SW11 avec 10 ans d’expérience) (Tableau 11). Pendant cette période, la base de données des tests de génétique serait finalisée et le registre des résultats des tests de génétique serait préparé (4.7.2 Plan par étapes). Les tâches principales seront la coordination du groupe de travail composé de parties prenantes qui déterminent les spécifications de la base de données (quelles données, systèmes d’encodage, accès), la communication des résultats au développeur de la base de données, si souhaité la recherche et l’ajout de données supplémentaires, les tâches administratives liées à la préparation du registre, et la détermination des variables pour le registre (en concertation avec les parties prenantes).

**Tableau 11** | Personnel nécessaire au développement d’une banque de données des tests de génétique et à la préparation d’un registre des résultats des tests de génétique

Personnel	Délai	Budget (EUR)	Activité
Développeur ICT	101 (-/+20%) personnes-jours	27.775 (-/+ 5.555)	Développement de la banque de données des tests de génétique
Collaborateur scientifique	1 ETP pendant 2 années	Environ 160.000	Coordination du projet (finaliser la banque de données des tests de génétique, préparer le registre des résultats des tests de génétique)

Cette estimation ne tient pas compte des ressources et du temps nécessaires pour apporter les éventuelles modifications aux LIMS des CGH en vue de l’exportation structurée des données souhaitées. Au vu de la diversité des systèmes, cela peut avoir un coût considérable pour certains CGH et potentiellement dépendre d’un financement externe. En plus, il est important de s’assurer que l’enregistrement central de données devienne une activité permanente. Dès lors, un financement permanent s’impose pour garantir la maintenance et la qualité des banques de données et registres sur le long terme. Pour le registre des résultats des tests de génétique, ce financement est prévu par le budget disponible pour Healthdata.be, mais ce ne sera pas le cas pour la banque de données des tests de génétique si son implémentation ne passe pas par Healthdata.be.

#### 4.7.2. PLAN PAR ÉTAPES

Le tableau 12 résume les actions qui doivent intervenir dans les deux années qui suivent la fin de la présente étude de faisabilité et qui ont trait à finaliser la banque de données des tests de génétique et à préparer, implémenter et tester le registre des résultats des tests de génétique. La date exacte lorsque ce plan par étapes peut commencer, dépend des priorités de l’INAMI concernant l’implémentation des registres chez Healthdata.be (4.6.5 Implémentation via Healthdata.be).

**Tableau 12 |** Phases et actions nécessaires avant le développement et la mise en œuvre d'une banque de données des tests de génétique et d'un registre des résultats des tests de génétique

Phase		Action	Parties concernées		
1	Gestion	Détermination de la composition du Comité d'Accompagnement (CA) Mise sur pied du CA qui supervisera les activités du registre			
	Projet	Création d'un groupe de travail ou désignation d'une entité existante qui servira de plate-forme pour la suite de la concertation	WIV-ISP, INAMI, CGH, Collège de génétique humaine		
		Commencer la concertation entre les différentes autorités en vue d'harmoniser le rapportage	WIV-ISP, INAMI, Agentschap Zorg & Gezondheid		
		Sélection des données à collecter et des liens à utiliser pour les relier entre elles (Annexe 13) Détermination du lieu et de la méthode de saisie des données originales Détermination des systèmes de codage et des terminologies standardisées à utiliser (Annexe 16), sélection des sources de données externes de référence (Annexe 17) Détermination des données qui peuvent être utilisées pour la pré-alimentation de la banque de données (Annexe 18) Détermination des données accessibles aux différents niveaux d'utilisateurs (droits d'accès)	WIV-ISP, Healthdata.be, INAMI, CGH, Collège de génétique humaine		
		Définition d'un modèle de données optimal pour la banque de données (Annexe 14) et des variables pour le registre (Annexe 15) Décider qui va développer et gérer la banque de données			
		Compléter la liste limitative avec des informations additionnelles	WIV-ISP, CGH		
		Préparation du cadre légal pour (dossier Comité Sectoriel de la Sécurité Sociale et de la Santé; plan sécurité et vie privée; consultation des comités éthiques des hôpitaux/centres) Rédiger et présenter la proposition pour un nouveau registre chez Healthdata.be Commencer la collaboration avec des autres registres (actifs et prévus) (voir 4.6.7)	WIV-ISP, Healthdata.be		
		Programmation de la banque de données et du registre Programmation des interfaces (administration/utilisateur) Tests sur la banque de données et les interfaces Tests sur la collection, la gestion et le rapportage des données	WIV-ISP, Healthdata.be, ICT		
		Output	Rapport d'avancement	WIV-ISP, INAMI, CA, CGH, Collège de génétique humaine	
		2	Projet	Alimentation de la banque de données Phase pilote avec deux CGH pour collectionner des résultats des tests de génétique Contrôle de la qualité des données importées Extraction et analyse de données	WIV-ISP, Healthdata.be, ICT
			Output	Rapport d'avancement Elaboration d'un nouveau plan par étapes	WIV-ISP, INAMI, CA, CGH, Collège de génétique humaine

## 4.8. CONCLUSION

À l'heure actuelle, les données relatives aux tests de génétique en Belgique sont diffuses et manquent d'uniformité, ce qui empêche de les traiter efficacement. Pour améliorer cette situation, il est souhaitable de centraliser et d'uniformiser ces données. Cela permettra: (i) d'augmenter la visibilité, tant nationale

qu'internationale, des tests de génétique proposés en Belgique; (ii) d'augmenter la transparence quant aux volumes et coûts des tests réalisés; (iii) d'optimiser la rentabilité de l'inventorisation, de l'actualisation, de l'échange, de la dissémination et de l'analyse des données; (iv) de garantir la qualité des données; (v) d'obtenir une vue d'ensemble uniforme des évaluations de la qualité des laboratoires et des tests proposés; et (vi) de fournir des informations utiles, entre autres pour les études scientifiques, en complément et en lien avec les données d'autres registres. La façon la plus efficace et la plus efficiente d'y parvenir passe par l'implémentation d'une banque de données relationnelles, au niveau national, où les données pourront être inventoriées et consultées. Cette base de données contribuera à l'accumulation de connaissances, d'informations et de prises de conscience concernant les maladies rares, et à l'optimisation poussée des soins de santé concernés, dans l'objectif ultime d'améliorer la qualité de vie des patients atteints d'une maladie rare, conformément aux directives européennes (7;8) et au Plan belge pour les maladies rares (1).

La mise en œuvre d'une telle banque de données dépend de la base existante pour ce faire et de la faisabilité de son développement et de sa gestion, que ce soit sur le plan conceptuel, technique ou financier. De manière générale, ce projet bénéficie du soutien suffisant des parties prenantes. Au vu des applications similaires qui existent déjà, il n'y a pas le moindre doute quant à la faisabilité technique du projet. Compte tenu des différences considérables au niveau des structures et des définitions des données des tests de génétique dans les LIMS des différents CGH, le principal obstacle sera l'importation des données des CGH dans la banque de données centrale, qui nécessitera une quantité significative de moyens et de temps. Cependant, les coûts et les efforts peuvent être répartis sur les différents utilisateurs et sur les différentes phases de développement et de mise en œuvre. Le choix peut ainsi se porter sur une banque de données des tests de génétique ne dépendant pas des données issues des LIMS des CGH comme finalité première, pour ensuite évoluer par phases vers un registre des résultats des tests extraits des LIMS. Ainsi, certaines données peuvent être facultatives dans un premier temps, pour ne devenir obligatoires qu'à terme, ce qui laisserait aux CGH le temps et l'opportunité d'effectuer les éventuels ajustements. L'important est que chaque utilisateur définisse clairement la finalité qu'il vise et soit impliqué dans la concertation visant à déterminer les données qui seront collectées et reliées entre elles.

#### Points clé

- La centralisation et la standardisation des données des tests génétiques offrira un meilleur rapport coût-efficacité et créera de la valeur pour de multiples parties prenantes.
- Cela peut se faire avec une base de données pour les tests génétiques (au niveau des tests généraux) dans une première phase, puis avec l'addition d'un registre des résultats des tests (au niveau individuel).
- Une banque de données des tests et un registre des résultats peuvent exister côte à côte, mais il serait inefficace de s'atteler à leur développement séparément.
- Il y a plusieurs options pour la structure de la base de données, son implémentation et celle du registre via Healthdata.be, avec des conséquences sur le timing, le budget et la fonctionnalité.
- L'annotation dans la base de données et le registre devrait se faire autant que possible à l'aide de systèmes de codage, références croisées et vocabulaires ou ontologies contrôlés.
- La relation test-maladie-gène(s) devrait être inscrite dans une base de données des tests génétiques.
- La base de données et le registre doivent être coordonnés entre eux et avec Orphanet, le Registre des Maladies Rares et celui du Cancer, Healthdata.be et les futurs Registre des Séquences Génomiques et Registre Moléculaire Humain qui est actuellement développé et planifié au Centre du cancer du WIV-ISP.
- La coopération future entre parties prenantes (CGH, INAMI, WIV-ISP) est cruciale; une plateforme adéquate pourrait être le groupe de travail « Harmonisation » du Collège.
- Les rapports destinés aux différentes autorités (publiques) ne devront plus être harmonisés en termes de contenu et de calendrier.

## Annexe 1 : Concordances entre les normes hospitalières et les indicateurs proposés

## 5. ANNEXES

Type	Catégorie	Indicateur système de qualité CGH	NIAZ	JCI	ISO 15224
Structure	Audit	Actions réparatives et correctives Fréquence audits internes	X X		X X
	Collaboration	Collaboration multidisciplinaire Collaboration laboratoire Concertation équipe			
	Gestion	Positionnement consultant génétique Plaintes Critères d'orientation Obligation de recontacter Coordinateur de qualité	X		X
	Compétences	Curriculum Vitae	X	X	X
	Formation	Formation nouveaux collaborateurs Formation continue/complémentaire des collaborateurs	X	X	X
	Formation	Formation des généticiens/du personnel paramédical Formation médecins généralistes/spécialistes Aptitudes au dialogue, communication patient - médecin	X	X	X
	Recherche	Publications			
	Plaintes	Taux de réaction face aux plaintes			
	Audits	Non-conformités critiques Résultats audit interne et externe Actions correctives résolues par rapport aux non résolues	X		X
	Saturation / efficacité	Occupation des travailleurs Temps d'accès	X		
Collaborateurs	Satisfaction des collaborateurs	X			

Type	Catégorie	Indicateur système de qualité CGH			ISO 15224
		NIAZ	JCI		
Processus - niveau du patient	Orientation	Orientation urgente Orientation correcte vers centre d'expertise/spécialistes	x		
	Suivi	Plan de suivi			
	Aide psychologique	Information aux familles Traitement du diagnostic			
	Communication écrite	Lettre finale - patient Communication au médecin vers lequel le patient est orienté et/ou généraliste			
	Info au patient avant consultation	Première consultation	x		
	Durée totale conseil génétique	Durée			
	Satisfaction du patient - Patient reported outcome measures (PROM)	Qualité de vie Satisfaction concernant la consultation Communication décision, connaissance améliorée	x		x
Résultat					



## Annexe 2 : Liste des indicateurs sélectionnés sur la base de la revue de la littérature

Type	Catégorie	Indicateur	Explication	Comment mesurer/évaluer	Source
Structure	Audit	Actions réparatives et correctives	Existe-t-il une procédure d'enregistrement et de traitement des plaintes, problèmes, écarts et résultats des audits (internes et externes)?		
		Fréquence audits internes	Le centre respecte-t-il la fréquence définie des audits internes (proposition: 1 fois/an)		
	Collaboration	Collaboration multidisciplinaire	Les responsabilités et tâches du généticien clinique sont-elles définies au sein de l'équipe multidisciplinaire, dans laquelle, outre le généticien clinique, au moins un autre médecin spécialiste est présent pour 5 disciplines principales (neurogénétique, cardiogénétique, oncogénétique, diagnostic prénatal, troubles du développement et des aptitudes)		
		Collaboration laboratoire	Existe-t-il des moments de contact réguliers au niveau de l'équipe entre généticiens cliniques et spécialistes du laboratoire? Travaillez-vous avec un agenda fixe comportant différents aspects de la collaboration et élaborez-vous des procès-verbaux ?		
		Concertation équipe	Les réunions d'équipe se tiennent-elles à des fréquences régulières ? Dressez-vous un procès-verbal ?		
		Positionnement consultant génétique	La politique en matière de supervision et de responsabilité des consultants génétiques est-elle définie ?		
		Plaintes	Existe-t-il des procédures pour le traitement des plaintes des patients et celles des collaborateurs?		
		Critères d'orientation	Les critères d'orientation sont-ils définis ?		
	Gestion	Obligation de recontacter	Existe-t-il un système permettant au centre de recontacter les patients lorsque de nouvelles informations scientifiques sont disponibles ?		
		Coordinateur de qualité	A-t-on désigné un coordinateur de qualité ?		
	Compétences	Curriculum Vitae	Les CV comportent-ils suffisamment d'informations sur les compétences requises des collaborateurs		
		Formation nouveaux collaborateurs	Existe-t-il un plan de formation ? A-t-on désigné un mentor ?		
	Formation	Formation continuée/continue/complémentaire des collaborateurs	Les membres de l'équipe ont-ils la possibilité de prendre un congé éducatif?		

Type	Catégorie	Indicateur	Explication	Comment mesurer/évaluer	Source
Processus - niveau du centre	Formation	Formation des généticiens/du personnel paramédical	Existe-t-il de la documentation sur les formations suivies et les congrès auxquels les collaborateurs ont assisté? A-t-on rédigé un rapport des réunions cliniques organisées? Des livres/magazines/équipements bib/ordinateurs sont-ils disponibles?	Evaluation via audit externe (tous les 5 ans). Cet audit se fera à l'aide d'un scénario disponible pour tous	26, 47, 50, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172
		Formation médecins généralistes/spécialistes	A-t-on rassemblé de la documentation?	Par exemple : présence d'un pair interne ou externe à un entretien	
	Recherche	Aptitudes au dialogue, communication patient - médecin	Les consultants ont-ils suivi une formation en matière d'aptitudes au dialogue ?	Evaluation via audit externe (tous les 5 ans). Cet audit se fera à l'aide d'un scénario disponible pour tous.	
		Publications	Des publications (inter)nationales avec comité de lecture ont-elles été publiées par le centre au cours des 5 dernières années ?	Sondage - numérateur : # plaintes résolues dans une période déterminée/ayant reçu une réponse. Dénominateur : nombre total de plaintes <période déterminée>	
	Plaintes	Taux de réaction face aux plaintes	Existe-t-il un questionnaire/enregistrement des plaintes? Une politique de communication des incidents?	Evaluation via audit externe. Cet audit se fera à l'aide d'un scénario disponible pour tous	
		Non-conformités critiques	Résultats des audits externes et internes : combien de non-conformités critiques a-t-on constaté? De quelle nature ?		
	Audits	Résultats audit interne et externe	Evaluation résultats d'audit : a-t-on constaté une tendance dans la nature des résultats?		
		Actions correctives résolues par rapport aux non résolues	Evaluation du nombre et du délai dans lequel elles ont été résolues?		
	Saturation / efficacité	Occupation des travailleurs	Travailleur ETP (équivalent temps plein) = # heures de travail du travailleur concerné/total # des heures de travail par semaine au centre de génétique. Calculer # travailleur ETP nécessaire par jour par rapport au nombre d'heures réellement prestées. Evaluer également à l'aide du #patients par jour, # consultations, durée des consultations		
		Temps d'accès	Quel est le temps d'attente moyen entre l'annonce et le premier entretien ?	Sondage : temps moyen entre rendez-vous par téléphone/ orientation vers rendez-vous de consultation effectif	
	Collaborateurs	Satisfaction des collaborateurs	Procède-t-on au sondage de satisfaction des membres de l'équipe à l'aide d'un questionnaire anonyme par ex? Les résultats sont-ils évalués et pris en compte dans la politique du centre ?	Evaluation via audit externe (tous les 5 ans). Cet audit se fera à l'aide d'un scénario disponible pour tous	

Type	Catégorie	Indicateur	Explication	Comment mesurer/évaluer	Source
Processus - niveau du patient	Orientation	Orientation urgente	Test prénatal	Sondage : # jours entre demande et rendez-vous	
		Orientation correcte vers centre d'expertise / spécialistes	Suivi du patient	Sondage	
	Suivi	Plan de suivi	Mesure de la communication avec le patient/la famille quant au plan du traitement et aux orientations. Voir également le questionnaire du patient	Sondage : % dossiers avec mention qu'un plan de suivi a été communiqué au patient et/ou famille? Soit pendant période déterminée, soit nombre maximum de dossiers	
		Aide psychologique	Information aux familles	A-t-on proposé l'aide d'un psychologue/paramédical lors de l'information aux familles ?	Sondage
	Communication écrite	Traitement du diagnostic	Le patient a-t-il été informé de l'existence d'une assistance psychologique ?	Sondage	
		Lettre finale - patient	La lettre finale comporte-t-elle les 10 éléments spécifiques (définis par les experts) : questions, date premier et dernier entretien, données du patient, date lettre finale, anamnèse, anamnèse familiale pertinente, examen physique (si d'application), résultats analyse génétique (complémentaire) (si d'application), discussion des constatations et conséquences personnelles pour le patient, conclusion/résumé ?	Sondage - numérateur : nombre total lettres dans un mois déterminé comportant les 10 éléments. Numérateur : nombre total de lettres ce mois-là	26, 47, 50, 163, 164, 166, 169, 173, 174, 175, 176
			La lettre finale a-t-elle été envoyée dans un délai déterminé par les experts ?	Sondage numérateur : nombre de lettres envoyées dans une période déterminée. Dénominateur : nombre total de lettres	
	Info au patient avant consultation	Obligation de recontacter		Sondage-numérateur : nombre total de lettres finales dans un mois déterminé indiquant comment le patient peut rester informé des nouvelles évolutions. Dénominateur : nombre total de lettres finales ce mois-là	
		Communication au médecin vers lequel le patient est orienté et/ou généraliste	Existe-t-il un document de la communication au médecin vers lequel le patient est orienté? Cette communication comporte-t-elle des informations sur les démarches futures à entreprendre ?	Sondage - # jours entre la visite et la documentation de communication au médecin vers lequel le patient est orienté et le généraliste. Soit pendant une période déterminée, soit un nombre maximum de dossiers	
	Durée totale conseil génétique	Première consultation	Le patient a-t-il reçu une brochure d'information (leaflet patient) destinée aux patients?	Sondage	
Durée		Combien de mois se sont écoulés entre le premier entretien et le résultat de l'avis génétique ?	Sondage - #jours entre 1 ère consultation et lettre finale envoyée au patient		

Type	Catégorie	Indicateur	Explication	Comment mesurer/évaluer	Source
Résultats		Qualité de vie	A l'aide d'un questionnaire. Répartir population de patients en grands groupes basés sur le type d'avis génétique. Possibilité d'utiliser différents questionnaires en fonction du type de groupe. Proposition : Subjective quality of life profile (SOLP) (qualité de vie, quelle que soit l'affection), Functional assessment of cancer therapy general (FACT) (un questionnaire par type de cancer), Multidimensional Impact of Cancer Risk Assessment (MICRA) (conçu pour patients se faisant dépister pour risque de cancer), EQ5D		60, 169, 178, 179, 180
	Satisfaction du patient - Patient reported outcome measures (PROM)	Satisfaction concernant la consultation	A l'aide d'un questionnaire. Répartir population de patients en grands groupes basés sur le type d'avis génétique. Possibilité d'utiliser différents questionnaires en fonction du type de groupe. Proposition: Genetic Counseling Outcome Scale (GCOS-24), Genetic Counseling Satisfaction Scale (GCSS), QUOTE-GENE (ca) (quality of care through patients' eyes), Medical Interview Satisfaction Scale (MISS), questionnaire à 6 thèmes de l'article de Zellerino et al, AJMG Part C 151C:191-199, 2009	Répartition en groupes - développement d'une méthode d'échantillonnage	26, 47, 60, 181, 182, 183, 184, 185, 186
		Communication décision, connaissance améliorée	A l'aide d'un questionnaire. Répartir population de patients en grands groupes, basés sur le type d'avis génétique. Possibilité d'utiliser différents questionnaires en fonction du type de groupe. Proposition: Decision Conflict Scale, Decision Control Scale, Decision Self-Efficacy Scale, Shared Decision Making Questionnaire (SDM-Q), Perceived Personal Control Scale (PPC), Psychological Adaptation to Genetic Information Scale (PAGIS), Utrechtse Coping List (UCL)		59, 60, 164, 169, 179, 187, 188, 189, 190, 191, 192

**Annexe 3** : Premier questionnaire : proposition de système de contrôle de la qualité  
**Action 2 – Gestion de qualité des centres de génétique humaine**  
**Questionnaire – activités cliniques**

**Partie 1. Système de qualité – évaluation**

1. Nom(s) de la/des personne(s) ayant complété ce questionnaire
2. Quel est votre opinion générale sur la proposition d'un système de qualité (composé de 3 volets : indicateurs de qualité, audits, directives nationales)? (voir slide 10)

**Partie 2. Indicateurs de qualité**

**STRUCTURE**

3. Évaluez les indicateurs de structure suivants de 1 à 9, 1 étant le moins adapté et 9 le mieux adapté (voir le fichier Excel "Indicateurs" pour plus d'information par indicateur)

Indicateur	1 (moins adapté)	2	3	4	5	6	7	8	9 (mieux adapté)
Actions réparatives et correctives									
Fréquence des audits internes									
Collaboration multidisciplinaire									
Collaboration laboratoire									
Concertation équipe									
Positionnement du consultant en génétique									
Plaintes									
Critères d'orientation									
Obligation de recontacter									
Coordinateur de qualité									
Curriculum Vitae									
Formation des nouveaux collaborateurs									
Formation continuée/complémentaire/continue des collaborateurs									

**PROCESSUS - NIVEAU DU CENTRE**

4. Évaluez les indicateurs de processus suivants, de 1 à 9, 1 étant le moins adapté et 9 le mieux adapté (voir fichier Excel 'Indicateurs' pour plus d'information par indicateur)

Indicateur	1 (moins adapté)	2	3	4	5	6	7	8	9 (mieux adapté)
Formation généticiens, personnel paramédical									
Formation médecins généralistes/spécialistes									
Aptitudes au dialogue, communication patient – médecin									
Publications									
Taux de réaction par rapport aux plaintes									
Non-conformités critiques									
Résultats de l'audit interne et externe									

Actions correctives résolues et non résolues									
Occupation des travailleurs									
Temps d'accès									
Satisfactions des collaborateurs									

5. Que pensez-vous de l'indicateur de processus 'surdiagnostic'? Ce qui est défini de la façon suivante : le % de familles chez lesquelles on a effectué un examen pour une 'affection génétique' et qui entrent en ligne de compte. Sondage: à partir d'une date déterminée, x nombre de familles pour lesquelles un examen a été demandé pour une 'affection génétique' – sur la base du statut, on évalue par famille si on a répondu aux critères.

### PROCESSUS - NIVEAU DES PATIENTS

6. Évaluez les indicateurs de processus suivants de 1 à 9, 1 étant le moins adapté et 9 le mieux adapté (voir fichier Excel 'Indicateurs' pour plus d'information par indicateur)

Indicateur	1 (moins adapté)	2	3	4	5	6	7	8	9 (mieux adapté)
Orientation urgente									
Orientation correcte vers un centre d'expertise/spécialistes									
Plan de suivi									
Aide psychologique lors de l'information aux familles									
Aide psychologique lors du traitement du diagnostic									
Patient – lettre finale									
Communication au médecin vers lequel est orienté le patient et/ou médecin généraliste									
Info au patient première consultation									
Durée totale conseil génétique – délai de traitement									

### RESULTAT

7. Évaluez les indicateurs de résultats suivants de 1 à 9, 1 étant le moins adapté et 9 le mieux adapté (voir fichier Excel 'Indicateurs' pour plus d'information par indicateur)

Indicateur	1 (moins adapté)	2	3	4	5	6	7	8	9 (mieux adapté)
Qualité de vie									
Satisfaction par rapport à la consultation									
Décision communiquée, connaissance améliorée									

8. Pouvez-vous faire une proposition en ce qui concerne la répartition en groupes de patients (voir fichier excel colonne 'Comment mesurer/évaluer' niveau indicateurs de résultats?)

### Partie 3. Directives nationales – audit

9. Que pensez-vous de la proposition de directives nationales ? (voir slide 18)

10. Que pensez-vous de la proposition relative aux audits? La fréquence ? Le mode d'évaluation ? (voir slide 19)

#### Annexe 4 : Indicateurs de base

Type	Catégorie	Indicateur
Structure	Audit	Actions réparatives et correctives
		Fréquence audits internes
	Gestion	Plaintes
	Compétences	Curriculum Vitae
	Formation	Formation continuée/continue/ complémentaire des collaborateurs
Processus - niveau du centre	Formation	Formation des généticiens/du personnel paramédical
	Audits	Non-conformités critiques
		Résultats audit interne et externe
		Actions correctives résolues par rapport aux non résolues
Résultat	Satisfaction du patient - Patient reported outcome measures (PROM)	a. Qualité de vie, b.Satisfaction concernant la consultation, c. Communication décision, connaissance améliorée

## Annexe 5 : Réponses des centres de génétique – premier questionnaire – indicateurs

Type	Catégorie	Indicateur	Pertinent	Incertain	Non pertinent	Médiane	DI	CME 1	CME 2	CME 3	CME 4	CME 5	CME 6	CME 7	CME 8		
Structure	Collaboration	Collaboration multidisciplinaire	x			7	0.23	7	7	7	8	9	9	6			
		Collaboration laboratoire	x			9	0.00	9	9	9	9	9	9	7			
		Concertation équipe	x			9	0.06	9	9	9	8	9	9	6			
	Gestion	Positionnement consultant génétique	x			8.5	0.39	6	8	9	5	5	9	9			
		Critères d'orientation		x		5	0.97	6	1	5	6	8	1	5			
		Obligation de recontacter			x	2.5	0.26	4	1	3	3	2	1	1			
		Coordinateur de qualité		x		6	2.39	9	1	9	7	5	1	1			
	Processus - niveau du centre	Formation	Formation nouveaux collaborateurs		x		6	0.43	6	5	7	6	1	8	5		
			Formation médecins généralistes/spécialistes	x			8	0.83	8	1	7	8	2	9	8		
			Aptitudes au dialogue, communication patient-médecin		x		3	1.09	5	1	7	3	1	1	1	7	
Recherche		Publications	x			8	0.21	9	8	8	6	9	9	7			
		Taux de réaction face aux plaintes	x			7	0.44	9	6	9	6	7	1	8			
Saturation / efficacité		Occupation des travailleurs	x			7	0.33	7	9	8	4	7	6	9			
		Temps d'accès		x		6	0.22	5	7	9	6	7	6	6	6		
Collaborateurs	Satisfaction des collaborateurs		x		6	0.43	5	5	7	5	7	6	6	6			

DI &gt; 1: pas de consensus



DI > 1: pas de consensus

Type	Catégorie	Indicateur	Pertinent	Incertain	Non pertinent	Médiane	DI	CME 1	CME 2	CME 3	CME 4	CME 5	CME 6	CME 7	CME 8	
Processus - niveau du patient	Orientation	Orientation urgente	x			9	0.13	9	9	9	7	9	9	7		
		Orientation orrecte vers centre d'expertise /spécialistes	x			7	0.26	5	8	7	6	7	9	9	8	
		Plan de suivi		x		5	0.85	4	2	5	6	6	6	4	8	
	Aide psychologique	Information aux familles	x			8	0.29	9	7	5	9	7	7	9	8	
		Traitement du diagnostic	x			8	0.29	9	7	5	9	7	9	9	8	
	Communication écrite	Lettre finale - patient		x		8	1.04	8	1	8	9	9	7	1	8	
		Communication au médecin vers lequel le patient est orienté et/ou généraliste	x			8	0.23	8	8	9	9	9	7	1	7	
	Info au patient avant consultation	Première consultation		x		6	2.02	9	1	8	6	6	4	1	8	
	Durée totale conseil génétique	Durée		x		6	0.59	7	2	8	6	6	5	9	5	

## Annexe 6 : Réponses des centres de génétique – premier questionnaire – questions ouvertes

Vragen	UZ Gent	UZA	UZ Brussel	UZ Leuven
1 Wat is uw algemeen oordeel over het voorstel van het kwaliteitsstelsel (bestaande uit 3 luiken: kwaliteitsindicatoren, audits, nationale richtlijnen)?	Op zich is dit een <b>goed voorstel</b> . Er is wel bezorgdheid over de <b>extra werkbelasting</b> die dit allemaal met zich meebrengt.	Akkoord met voorstel op voorwaarde dat er <b>voldoende tijd overblijft</b> voor kwaliteitsvolle patiëntenzorg en er <b>voldoende middelen (personeel)</b> ter beschikking worden gesteld om dit te realiseren.	Kwaliteitscontrole is goed teneinde een eventuele verbetering of behoud van gelijke kwaliteit van alle centra in België te bewerkstelligen, dit geeft meer vrijheid om zelfstandig keuzes te maken aan zowel patienten als doorverwijzende specialisten. Uiteraard zijn er reeds onder de genetische centra bepaalde en meer specifieke afspraken met betrekking tot kwaliteit die <b>onder de leiding van het College</b> worden uitgevoerd en gehandhaafd worden. Het voorgestelde kwaliteitssysteem is dat wat in het algemeen gehandhaafd wordt en bijgevolg is er <b>geen bezwaar tegen de 'algemene' de principes</b> hiervan.	De <b>kwaliteitsindicatoren zijn algemeen goed</b> . De interne audit gebeurt best om de 2 jaar. Akkoord met de externe audit.
2 Wat vindt u van de procesindicator 'overdiagnostiek'? Dit wordt gedefinieerd als: het % families waarin onderzoek is verricht voor een <genetische aandoening> en dat hiervoor in aanmerking komt. Steekproef: vanaf een bepaalde datum x-aantal families waarbij een onderzoek is aangevraagd voor een <genetische aandoening> - advh de status wordt dan beoordeeld per familie of er werd voldaan aan de criteria.	Dit lijkt een <b>weinig geschikte indicator</b> . Criteria om te definiëren wanneer een genetisch onderzoek "terecht" is, hangen af van het percentage gemiste diagnoses dat men aanvaardbaar vindt. Voor veel sets van mogelijke criteria is de diagnostische sensitiviteit onvoldoende afgetoetst en het aanvaardbaar percentage van gemiste diagnoses is een arbitraire beslissingsgrens waarover de opinies substantieel kunnen variëren. Bovendien kunnen er klinische situaties voorkomen die niet zomaar in bestaande criteria inpasbaar zijn en waarbij het klinisch oordeel van een expert belangrijk blijft.	Kan interessant zijn voor frequent aangevraagde analyses maar de <b>gestelde criteria mogen geen dogma</b> worden; niet voor elke groep van aandoeningen is het evident om criteria op de testellen (bijv. Intellectuele beperking).	<b>Geen goede indicator</b> . Het aantal aangevraagde genetische testen met een "normaal" resultaat kan niet in verband worden gebracht met een eventueel minder goede kwaliteit van diagnose stelling. Een dragerschap screening met een negatief resultaat (geen drager) betekent niet dat de diagnose niet goed gesteld is, dit kan gaan om een screening, het kan gaan om een presymptomatische testing. Bijgevolg werkt men vaak in de genetica met uitsluiting van diagnoses. In de toekomst zal er door de hogere beschikbaarheid van nieuwe technologieën voor genetische testen en een eerder "reverse genetics approach" aan andere indicatoren voor overdiagnostiek moeten gedacht worden.	Dit is voor sommige aandoeningen geschikt.
3 Kan u zelf een voorstel doen ivm indeling in patiëntengroepen (zie kolom 'Hoe meten/evalueren' niveau uitkomstindicatoren in de excel file)?	Tevredenheidsenquête met scoring op een schaal van 1 (geheel ontevreden) tot 10 (zeer tevreden).	We zijn <b>niet overtuigd</b> dat deze rubriek een significante <b>meerwaarde</b> heeft in de kwaliteitsevaluatie.	Geen voorstel cfr supra	Neen
4 Wat vindt u van het voorstel van nationale richtlijnen?	Goed	Goede nationale consensrichtlijnen zijn <b>nuttig</b> ; belangrijk voor uniformiteit van genetische testing in de verschillende genetische centra; <b>College Genetica</b> kan hierin een belangrijke rol spelen.	Een aantal bemerkingen: - Nationale richtlijnen zouden <b>enkel</b> een " <b>adviserend</b> " mogen zijn en zeker <b>niet verplichtend</b> . Het nadelig effect van teveel richtlijnen kan er toe aan zetten dat er minder gereflecteerd wordt. - <b>Centra hebben soms ook interne richtlijnen</b> voor bepaalde items gebaseerd op enkele internationale richtlijnen en hun eigen expertise. Nationale richtlijnen mogen deze dan ook niet volledig in de weg staan. - Het gevaar met de opbouw van nieuwe richtlijnen in een <b>overgangperiode</b> zoals deze, met veel nieuwe ontwikkelingen, is dat er geen rekening wordt gehouden met de in de nabije toekomst toepassing van " <b>reverse genetics</b> " door klinische genetici. - Aandacht voor <b>individuele approach mag niet verloren gaan</b> .	Dit wordt <b>algemeen</b> als een <b>goed voorstel</b> beoordeeld.

Vragen		UZ Gent	UZA	UZ Brussel	UZ Leuven
5	Wat vindt u van het voorstel ivm audits? De frequentie? De manier van evalueren?	Goed	Interne audit: voorstel OK. <b>Externe audit:</b> belangrijk om dit door genetici te laten doen, maar gezien het kleine aantal genetici in België is de vraag of dit qua werkbelasting realiseerbaar is; meer nood aan opstarten van <b>nationale overlegstructuren die protocols/richtlijnen</b> eerst moeten vastleggen.	Interne audits: <b>jaarlijks activiteitsverslag voor het ziekenhuis omvat reeds een deel van de indicatoren</b> en kan dus dienen voor interne audit, extra workload door <b>meer controles/registraties</b> in te voeren kan <b>ook nadelige invloed op kwaliteit</b> teweegbrengen Externe audits: - <b>Joint audits</b> , 2 genetische centra onderling die in en bepaald (verschillend) expertise domein elkaar auditten qua interne guidelines betreffende expertise? - <b>5 jaarlijkse audit door leden van College</b> (is dus gelijk aan genetische centra controleren/ adviseren elkaar), zo nodig <b>klinisch geneticus van buitenlands centrum</b> om de objectiviteit te handhaven, allesszins controle en adviezen door iemand of instelling die praktijkkennis van klinische genetica ( klinisch geneticus) beheerst.....	De <b>interne audit zou om de 2 jaren moeten gebeuren</b> . Vragen die blijven zijn: Wie voert de audit uit? Wie financiert dit?

Questions		CHU Liège	UCL Saint Luc	IPG	ULB Erasme
1	Quel est votre opinion générale sur la proposition d'un système de qualité (composé de 3 volets: indicateurs de qualité, audits, directives nationales)?	Le système qualité représente une <b>plus-value</b> , un gage de qualité soulignant la remise en question, l'évaluation et le projet commun du service d'évoluer ensemble. Si le système qualité permet d'acquiescer à terme un label de qualité: c'est une reconnaissance visible pour le service et un gage de qualité pour tous: collaborateurs, patients, chercheurs, etc. L'opinion est donc positive dans l'ensemble. Cependant, nous ne disposons <b>pas des moyens humains</b> pour mettre en place un système de qualité de manière complète et correcte.	La structure, la démarche et le cadre sont très intéressants et surement <b>utiles</b> pour baliser la route, garantir homogénéité et la continuité des pratiques. L'expérience révèle cependant la très <b>grande difficulté à appliquer des recommandations</b> alors que les textes, références et applications démontrées existent – ceci est déjà le cas pour la génétique clinique. Cette situation n'est pas inhérente aux médecins généticiens. Le processus de formation doit permettre de fédérer les pratiques et l'existence de recommandations peut aider. Le corollaire est le <b>besoin de ressources logistiques et financières</b> pour accomplir ces exigences car ce sont toujours les mêmes personnes qui sont sollicitées et qui doivent compléter les démarches, se mettre à jour,...	Concernant les indicateurs, nous mettons en place l'enregistrement des consultations effectuées au sein de l'institut mais aussi celles proposées dans les hôpitaux partenaires: GhDC, Vivalla, CMSE, CHU de Tivoli, hôpital de Jolimont,... L'ensemble des médecins généticiens est partant et notre direction a soutenu l'effort informatique nécessaire à la mise en pratique. Nous sommes dans la phase finale et nos premiers patients ont déjà été enregistrés <b>Pour les audits</b> , personnellement je serai en faveur d' <b>évaluation extérieure par des spécialistes non belges</b> . J'avais sollicité le CA en 2013 de l'IPG et obtenu leur accord pour financer un audit externe via Necker ou un centre de génétique hollandais comme celui de Leiden ou d'Utrecht. Il nous est donc possible de financer une évaluation extérieure. Le temps m'a manqué pour organiser cet audit mais cela peut être prioritaire. Nous avons <b>une cellule qualité au sein de l'IPG qui travaille actuellement sur l'accréditation des laboratoires avec un volet sur les compétences médicales, les curriculum vitae et la formation continue pour l'ensemble des médecins et membres de l'équipe psychosociale rattachés au centre de génétique</b> . Ce point fait l'objet de contrôle lors des audits Belac. Cependant <b>tous les aspects cliniques ne sont pas encore pris en compte</b> et nous devons également nommer un coordinateur qualité pour la partie clinique. Ce qui fonctionne bien, en dehors de l'aspect CV et formation continue, sont la gestion des plaintes (et leur action correctrice), les concertations au sein des équipes (avec gestion informatisée des rapports de réunion) et les collaborations avec les laboratoires.	

Questions		CHU Liège	UCL Saint Luc	IPG	ULB Erasme
2	Que pensez-vous de l'indicateur de processus 'surdagnostic'? Ce qui est défini de la façon suivante : le % de familles chez lesquelles on a effectué un examen pour une 'affection génétique' et qui entrent en ligne de compte. Sondage: à partir d'une date déterminée, x nombre de familles pour lesquelles un examen a été demandé pour une 'affection génétique' - sur la base du statut, on évalue par famille si on a répondu aux critères.	Nous travaillons sur base de critères définis. La recherche de patients chez qui nous ferions des analyses hors critères serait trop difficile à mettre en place. De plus, cela ne concerne qu'un nombre très limité de patients.	Nous ne comprenons pas clairement la contribution possible ou l'intégration de ce paramètre	A préciser, certaines affections sont monogéniques et très spécifiques d'un point de vue clinique quand d'autres se caractérisent par une variabilité génétique importante. Le taux de + sur base moléculaire reste une valeur fluctuante et rarement exclusive.	
3	Pouvez-vous faire une proposition en ce qui concerne la répartition en groupes de patients (voir fichier excel colonne 'Comment mesurer/évaluer' niveau indicateurs de résultats?)	Dysmorphologie, Oncologie (Présymptomatique - Diagnostic), Cardiologie, Prénatal, Préconceptionnel, Neurologie (Présymptomatique - Diagnostic), Autres			
4	Que pensez-vous de la proposition de directives nationales ?	C'est une bonne idée mais cela doit être fait en <b>collaboration entre les différents Centres de Génétique</b> . Cela serait à voir au <b>niveau du Collège de Génétique</b> .	Idem question 2	Excellent et très motivant	
5	Que pensez-vous de la proposition relative aux audits? La fréquence? Le mode d'évaluation ?	Concernant l'audit interne: Cela est <b>certainement utile</b> . La fréquence <b>d'une fois par an</b> maximum nous semble correcte. Concernant l'audit externe: La fréquence et l'esprit proposés pour ces audits nous semblent corrects à condition d'avoir le temps et les moyens de mettre les choses en place d'ici là.	Idem question 2. Soyez assurés que lorsque nous re prenons les mêmes commentaires pour les réponses aux questions 9 et 10 c'est parce qu'elles reposent sur les mêmes logiques et mêmes bases de pratique, d'application et de mis en place et/ou de support pour leur réalisation sur le court moyen et long terme.	Les <b>auditeurs externes</b> devraient être <b>étrangers à la Belgique</b> pour plusieurs raisons : (i) l'appréciation pratique de guidelines élaborés au niveau national par les généticiens cliniques et scientifiques. Prenons l'exemple de la CGH en anténatale sur tous liquides amniotiques, avoir l'avis d'un expert étranger peut être constructif (questionnement clinique, scientifique et éthique). (ii) la participation à des réseaux de compétence européens, tous les centres ne proposent pas les mêmes domaines de compétence et avoir le regard extérieur d'un expert correspond à l'idée d'audit. Maintenant, si l'objectif est la mise en place de structure commune aux centres alors pourquoi pas?	

## Annexe 7 : AIRE instrument

### Purpose, relevance and organizational context

1. The purpose of the indicator is described clearly.
2. The criteria for selecting the topic of the indicator are described in detail.
3. The organizational context of the indicator is described in detail.
4. The quality domain the indicator addresses is described in detail.
5. The health care process covered by the indicator is described and defined in detail.

### Stakeholder involvement

6. The group developing the indicator includes individuals from all relevant professional groups.
7. Considering the purpose of the indicator, all relevant stakeholders have been involved at some stage of the development process.
8. The indicator has been formally endorsed.

### Scientific evidence

9. Systematic methods were used to search for scientific evidence.
10. The indicator is based on recommendations from an evidence based guideline or studies published in peer-reviewed scientific journals.
11. The supporting evidence has been critically appraised.

### Additional evidence, formulation, usage

12. The numerator and denominator are described in detail.
13. The target patient population of the indicator is defined clearly.
14. A strategy for risk adjustment has been considered and described.
15. The indicator measures what it is intended to measure (validity).
16. The indicator measures accurately and consistently (reliability).
17. The indicator has sufficient discriminative power.
18. The indicator has been piloted in practice.
19. The efforts needed for data collection have been considered.
20. Specific instructions for presenting and interpreting results.

## Annexe 8 : Deuxième questionnaire : scores individuels – médiane

### Action 2 – Gestion de qualité des centres de génétique humaine Questionnaire – Feed-back scores individuels

En septembre 2015, vous et votre équipe avez répondu à un premier questionnaire, qui consistait en l'attribution d'un score de 1 à 9 (1-3 : non adapté, 4-6 : incertain, 7-9 : adapté) à chaque indicateur.

Sur la base des questionnaires complétés, un premier score a été établi et les indicateurs ont été répartis en trois groupes :

Non adapté	médiane de 1-3, avec consensus
Incertain	médiane de 4-6, OU autre score sans consensus
Adapté	médiane de 7-9, avec consensus

Remarque : \* Le niveau de consensus est mesuré au moyen de la méthode Disagreement Index (DI).  
 $IPRAS$  (Interpercentile Range Adjusted for Symmetry) =  $IPRr + (AI * CFA)$ , où  $IPRr$  est l'interpercentile lorsqu'il y a symétrie parfaite (2.35), où  $AI$  est l'indice d'asymétrie (valeur absolue) et où  $CFA$  est le facteur de correction pour l'asymétrie (1.5). Si  $Dli > 1$ , il n'y a pas de consensus pour l'indicateur  $i$ .

Vous trouverez dans le document Excel ci-joint (Réponses au questionnaire 1 CGH x) les résultats et scores de votre centre et des sept autres CGH.

Ces scores feront l'objet d'une discussion lors de la prochaine réunion du Comité d'accompagnement et une attention toute particulière sera portée aux indicateurs « incertains ».

À l'aide de ce deuxième questionnaire, nous souhaitons connaître les raisons qui ont justifié le choix d'attribuer un certain score à un indicateur « incertain ». Les réponses aux questions suivantes serviront de base aux discussions menées lors de la prochaine réunion du Comité d'accompagnement.

À l'issue de la réunion en question, vous recevrez un troisième questionnaire, dans lequel il vous sera demandé d'attribuer de nouveaux scores à tous les indicateurs, différents ou identiques à ceux accordés dans le premier questionnaire.

#### 1) Indicateurs ne suscitant pas de consensus :

Indicateur	Explication	Médiane	CGH x
Coordinateur de qualité	A-t-on désigné un coordinateur de qualité ?	6	x
Pouvez-vous préciser pourquoi vous et votre équipe avez estimé que cet indicateur était adapté/incertain/non adapté?			
Aptitudes au dialogue, communication patient - médecin	Les consultants ont-ils suivi une formation en matière d'aptitudes au dialogue ?	3	x
Pouvez-vous préciser pourquoi vous et votre équipe avez estimé que cet indicateur était adapté/incertain/non adapté?			
Lettre finale - patient	La lettre finale comporte-t-elle les 10 éléments spécifiques (définis par les experts) : questions, date premier et dernier entretien, données du patient, date lettre finale, anamnèse, anamnèse familiale pertinente, examen physique (si d'application), résultats analyse génétique (complémentaire) (si d'application), discussion des constatations et conséquences personnelles pour le patient, conclusion/résumé ? La lettre finale a-t-elle été envoyée dans un délai déterminé par les experts ?	8	x

Indicateur	Explication	Médiane	CGH x
Pouvez-vous préciser pourquoi vous et votre équipe avez estimé que cet indicateur était adapté/incertain/non adapté?			
Première consultation	Le patient a-t-il reçu une brochure d'information (leaflet patient) destinée aux patients?	6	x
Pouvez-vous préciser pourquoi vous et votre équipe avez estimé que cet indicateur était adapté/incertain/non adapté?			

## 2) Indicateurs jugés incertains :

Indicateur	Explication	Médiane	CGH x
Critères d'orientation	Les critères d'orientation sont-ils définis ?	5	x
Pouvez-vous préciser pourquoi vous et votre équipe avez estimé que cet indicateur était adapté/incertain/non adapté?			
Formation nouveaux collaborateurs	Existe-t-il un plan de formation ? A-t-on désigné un mentor ?	6	x
Pouvez-vous préciser pourquoi vous et votre équipe avez estimé que cet indicateur était adapté/incertain/non adapté?			
Temps d'accès	Quel est le temps d'attente moyen entre l'annonce et le premier entretien ?	6	x
Pouvez-vous préciser pourquoi vous et votre équipe avez estimé que cet indicateur était adapté/incertain/non adapté?			
Satisfaction des collaborateurs	Procède-t-on au sondage de satisfaction des membres de l'équipe à l'aide d'un questionnaire anonyme par ex? Les résultats sont-ils évalués et pris en compte dans la politique du centre ?	6	x
Pouvez-vous préciser pourquoi vous et votre équipe avez estimé que cet indicateur était adapté/incertain/non adapté?			
Plan de suivi	Mesure de la communication avec le patient/la famille quant au plan du traitement et aux orientations. Voir également le questionnaire du patient	5	x
Pouvez-vous préciser pourquoi vous et votre équipe avez estimé que cet indicateur était adapté/incertain/non adapté?			
Durée	Combien de mois se sont écoulés entre le premier entretien et le résultat de l'avis génétique ?	6	x
Pouvez-vous préciser pourquoi vous et votre équipe avez estimé que cet indicateur était adapté/incertain/non adapté?			

## Annexe 9 : Deuxième questionnaire : réponses

Indicateurs	Explication	UCL	UZA	Gent	VUB
Critères d'orientation	Les critères d'orientation sont-ils définis ?	car c'est la réalité lors de prise de rendez-vous	We denken niet dat verwijscriteria in belangrijke mate kunnen bijdragen tot kwaliteit. Verwijscriteria lijken ons belangrijker voor het labo dan voor de kliniek.	In onze ervaring zijn artsen niet steeds voldoende op de hoogte van de correcte verwijscriteria: alhoewel ze misschien werden vastgelegd, worden ze niet steeds opgevolgd.	Er zijn geen verwijscriteria vastgelegd, het wordt daarentegen wel geregistreerd. Patienten komen zowel op eigen initiatief als doorverwijzing van collega arts. Er is een gespecialiseerd secretariaat opgeleid in het selecteren van aanvragen voor consultatie, ivm er duidelijk geen genetische vraagstelling is wordt de patient na overleg naar de juiste medische specialiteit doorverwezen.
Coordinateur de qualité	A-t-on désigné un coordinateur de qualité ?	Le descriptif de fonction, les tâches à compléter et les responsabilités peuvent s'organiser et se structurer et car les équipes sont composées de 2-5 personnes au maximum	De aanwezigheid van een kwaliteitscoördinator lijkt ons een belangrijke voorwaarde en tevens garantie voor een goed kwaliteitsbeheer	Een kwaliteitscoördinator lijkt ons een essentiële voorwaarde voor een performant kwaliteitsbeleid	Voorlopig is er binnen onze dienst geen aparte functie van kwaliteitscoördinator. Extra middelen nodig om een extra persoon aan te stellen.
Formation nouveaux collaborateurs	Existe-t-il un plan de formation ? A-t-on désigné un mentor ?	Il n'existe pas de formation (spécialité en génétique) Contexte local nous n'avons pas de recrutement nécessitant une telle démarche et en parallèle aussi	Goede en transparante opleiding met duidelijke doelstellingen lijkt ons essentieel om een kwaliteitsvol team op te bouwen	Alhoewel de opleiding van nieuwe medewerkers een rol zal spelen in kwaliteitsvolle dienstverlening, blijft de kwaliteit van de supervisie eveneens een bepalende factor. Verder wordt evaluatie van het opleidingsplan bemoeilijkt door de afwezigheid van een opleiding als genetic counselor.	We hebben geen specifiek opleidingsplan. We vinden daarentegen dit niet onbelangrijk om het snel en goed functioneren te bevorderen van de nieuwe medewerker. Ivg deze kwaliteitindicator zou toegepast worden zou dit een extra motivatie kunnen zijn om binnen de strategie van de dienst (administratie) hiervoor meer tijd te creëren.
Aptitudes au dialogue, communication patient - médecin	Les consultants ont-ils suivi une formation en matière d'aptitudes au dialogue ?	Il n'y a pas de formation ni en psychologie ni d'accompagnement (en dehors des cours reçus à l'école de médecine et qui ne contiennent pas toutes les facettes du diagnostic en génétique (prenatal, DPI, predictif, ...)	Gezien genetische counseling toch vaak een moeilijk en complex proces is, lijkt het ons belangrijk dat consultants over de nodige gespreksvaardigheden beschikken	Een formele of erkende opleiding ontbreekt, daarnaast: communicatieve vaardigheden kunnen moeilijk aangeleerd worden. Essentiële toetsing en feedback in de praktijk lijkt belangrijker.	In de multiculturele setting van ons centrum met een multilinguïstisch aspect lijkt het ons moeilijk haalbaar om dit te evalueren. Consultaties gebeuren in het Nederlands, Frans, Engels en we doen ook vaak beroep op een tolk voor andere talen wat de communicatie naar de patient nog kan nuanceren.
Temps d'accès	Quel est le temps d'attente moyen entre l'annonce et le premier entretien ?	Considéré comme adapté mais situation fort variables (motifs de consultation)	De toegangstijd is een belangrijk gegeven voor de patient. Te lange wachttijden leiden tot frustratie, angst en onzekerheid bij de patient. Een kwaliteitsvolle klinische afdeling moet de toegangstijden goed bewaken en zorgen dat die aanvaardbaar blijven.	Zelden is een aanmelding voor een uitwerking van een genetisch probleem urgent. Verder: gezien de beperkte voorkennis bij huisartsen en gezien het feit dat patienten ook op eigen initiatief een afspraak vast kunnen leggen is de wachttijd misschien eerder een maat voor de populariteit van een centrum of van een specialist in dat centrum. Voor urgente indicaties moet er uiteraard een afzonderlijk traject beschikbaar zijn.	Langere wachttijden kunnen niet in verband gebracht worden met de kwaliteit van een genetische dienst, of bepaald klinisch geneticus. Extra variabelen spelen een rol. De beschikbaarheid of soepelheid van de arts speelt niet enkel een rol, vaak is er ook de beschikbaarheid van de patient zelf dat een invloed heeft op de tijdsname tussen aanvraag en uitvoeren van consult.



Indicateurs		Explication		UCL		UZA		Gent		VUB	
Satisfaction des collaborateurs	Procède-t-on au sondage de satisfaction des membres de l'équipe à l'aide d'un questionnaire anonyme et pris en compte dans la politique du centre ?	car c'est la réalité lors de prise de rendez-vous	Een team kan maar goed functioneren en een kwaliteitsvolle service aanbieden als het intern ook goed communiceert en tevreden is. Frustraties onder de medewerkers kan de motivatie ondermijnen en leiden tot slechte dienstverlening.	We geven eerder de voorkeur aan functioneringsgesprekken en processen die gericht zijn op continu verbeteren. Voor het opstellen van beleidsplannen geven we de voorkeur aan een constructieve dialoog.	Geen kwaliteitsindicator, wordt niet gedaan.						
Plan de suivi	Mesure de la communication avec le patient/la famille quant au plan du traitement et aux orientations. Voir également le questionnaire du patient	Considéré comme adapté mais situation fort variables (selon motifs)	Deze indicator was ons niet zo duidelijk, vandaar de neutrale score	Communicatie is uiteraard essentieel – het doordringen van een resultaat van een genetisch onderzoek is echter een complex fenomeen. Voor sommige patiënten is dit een vanzelfsprekendheid, voor anderen verloopt dit meer gecompliceerd. Afstemmen op maat van de patiënt is hierdoor de boodschap, meten echter relatief complex.	Patientvriendelijkheidstijten maken deel uit van ziekenhuisbrede accreditatie (JCI) procedures, dient niet specifiek uitgewerkt te worden door een genetisch centrum.						
Lettre finale - patient	La lettre finale comporte-t-elle les 10 éléments spécifiques (définis par les experts) : questions, date premier et dernier entretien, données du patient, date lettre finale, anamnèse, anamnèse familiale pertinente, examen physique (si d'application), résultats analyse génétique (complémentaire) (si d'application), discussion des constatations et conséquences personnelles pour le patient, conclusion/résumé ?	Il n'existe pas de formation (spécialité en génétique) Contexte local nous n'avons pas de recrutement nécessitant une telle démarche et en parallèle aussi	Goede en transparante opleiding met duidelijke doelstellingen lijkt ons essentieel om een kwaliteitsvol team op te bouwen	Alhoewel de opleiding van nieuwe medewerkers een rol zal spelen in kwaliteitsvolle dienstverlening, blijft de kwaliteit van de supervisie eveneens een bepalende factor. Verder wordt evaluatie van het opleidingsplan bemoedigd door de afwezigheid van een opleiding als genetic counselor.	We hebben geen specifiek opleidingsplan. We vinden daarentegen dit niet onbelangrijk om het snel en goed functioneren te bevorderen van de nieuwe medewerker. Igv deze kwaliteitsindicator zou toegepast worden zou dit een extra motivatie kunnen zijn om binnen de strategie van de dienst ( administratie) hiervoor meer tijd tijd te creëren .						
Première consultation	Le patient a-t-il reçu une brochure d'information (leaflet patient) destinée aux patients?	Pas toujours assuré (mode de prise de contact ou de référence fort variable : site web, association de patients,... consultations multidisciplinaires	Het is belangrijk dat de patiënt in begrijpbare taal informatie krijgt.	Patient empowerment is belangrijk – een onderdeel hiervan is het beschikbaar stellen van informatieformulieren.	Igv het een leaflet betreft over de ziekte waarvoor de patient consulteertlijkt dit geen geschikte indicator gezien we niet van alle aandoeningen een leaflet hebben.Igv een ander soort leaflet bedoeld wordt dan vermenen wij dit graag teneinde de indicator opnieuw te kunnen beoordelen.						
Durée	Combien de mois se sont écoulés entre le premier entretien et le résultat de l'avis génétique ?	Considéré comme adapté mais situation fort variables (motifs de consultation)	Net zoals de toegangstijd belangrijk is, is ook de doorlooptijd belangrijk en dit zowel voor patient als verwijzer. Verder zijn beide parameters ook eenvoudig te meten en te objectiveren.	Een performante doorlooptijd is een belangrijke indicator, maar eerder geven we voorkeur aan de kwaliteit van het onderzoek.	Dit hangt van problematiek af en is dus geen kwaliteitsindicator, voor CF kan dit na een maand, voor complexe pathologie kan dit maanden duren. Eigenlijk vinden we hem dus NIET geschikt maar op zich theoretisch wel interessant om te						

**Annexe 10** : Troisième questionnaire : détermination de la liste finale des indicateurs

**Action 2 – Gestion de qualité des centres de génétique humaine**

**Questionnaire #3 – activités cliniques : détermination de la liste finale des indicateurs de qualité**

**STRUCTURE**

Évaluez les indicateurs de structure suivants de 1 à 9, 1 étant le moins adapté et 9 le mieux adapté (voir le fichier Excel "Indicateurs" pour plus d'information par indicateur)

Indicateur	1 (moins adapté)	2	3	4	5	6	7	8	9 (mieux adapté)
Collaboration multidisciplinaire									
Collaboration laboratoire									
Concertation équipe									
Positionnement du consultant en génétique									
Critères d'orientation									
Obligation de recontacter									
Coordinateur de qualité									
Formation des nouveaux collaborateurs									

**PROCESSUS - NIVEAU DU CENTRE**

Évaluez les indicateurs de processus suivants, de 1 à 9, 1 étant le moins adapté et 9 le mieux adapté (voir fichier Excel 'Indicateurs' pour plus d'information par indicateur)

Indicateur	1 (moins adapté)	2	3	4	5	6	7	8	9 (mieux adapté)
Formation médecins généralistes/spécialistes									
Aptitudes au dialogue, communication patient – médecin									
Publications									
Taux de réaction par rapport aux plaintes									
Occupation des travailleurs									
Temps d'accès									
Satisfactions des collaborateurs									

**PROCESSUS - NIVEAU DES PATIENTS**

Évaluez les indicateurs de processus suivants de 1 à 9, 1 étant le moins adapté et 9 le mieux adapté (voir fichier Excel 'Indicateurs' pour plus d'information par indicateur)

Indicateur	1 (moins adapté)	2	3	4	5	6	7	8	9 (mieux adapté)
Orientation urgente									
Orientation correcte vers un centre d'expertise/ spécialistes									
Plan de suivi									
Aide psychologique lors de l'information aux familles									
Aide psychologique lors du traitement du diagnostic									
Patient – lettre finale									
Communication au médecin vers lequel est orienté le patient et/ou médecin généraliste									
Info au patient première consultation									
Durée totale conseil génétique – délai de traitement									

## Annexe 11 : Analyse de banques de données des tests de génétique existantes

Banque de données	Orphanet	Human Genetics Quality Network	UK Genetic Testing Network	Genetic Testing Registry	GeneTests	Catalogue of Genetic Tests and Laboratories	Landelijk Overleg DNA-Diagnostiek	University of Chicago Genetic Services Laboratories	Baylor Miraca Genetics Laboratories	Ambry Genetics	GeneDx
Région	France / UE	Allemagne	RU	EUA	EUA	Australie	Pays-bas	EUA	EUA	EUA	EUA
URL	<a href="http://www.orphanet.net/">http://www.orphanet.net/</a>	<a href="http://www.hgqn.org/">http://www.hgqn.org/</a>	<a href="http://ukgtn.nhs.uk/">http://ukgtn.nhs.uk/</a>	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/</a>	<a href="http://www.genetests.org/">http://www.genetests.org/</a>	<a href="http://genetesting.rcpa.edu.au/">http://genetesting.rcpa.edu.au/</a>	<a href="http://dhadiaagnostiek.nl/">http://dhadiaagnostiek.nl/</a>	<a href="http://dnatesting.uchicago.edu/">http://dnatesting.uchicago.edu/</a>	<a href="https://www.bcm.edu/research/medical-genetics-labs/">https://www.bcm.edu/research/medical-genetics-labs/</a>	<a href="http://www.ambrygen.com/tests">http://www.ambrygen.com/tests</a>	<a href="http://www.genedx.com/test-catalog/available-tests/">http://www.genedx.com/test-catalog/available-tests/</a>
Lien test-gène	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Lien test-maladie	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y
Lien maladie-gène	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y
Codage maladie	OMIM, ICD-10, Orpha	OMIM	OMIM	OMIM	OMIM	OMIM	OMIM	OMIM (texte)	OMIM	N	OMIM (texte)
Codage gène	OMIM, HGNC, ENSEMBL	OMIM	OMIM, HGNC	OMIM, NCBI	OMIM, HGNC	OMIM, NCBI	N	OMIM (texte)	OMIM	N	OMIM (texte)
Test nom	Y	Par maladie	Par maladie	Y	Y	Par gène/ chromosome + nom spécifique	Par maladie	Y	Y	Y	Y
Catégorie	Y	Y	N	Y	Y	N	N	N	N	N	N
Contexte	Y	N	Y	Y	Y	N	N	N	Y	N	N
But	Y	N	Y	Y	Y	N	N	N	N	N	N
Méthodologie	Y	Y	N	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y
Accréditation	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	N	N	N
EEQ	Y	Y	Y	Y	N	N	N	N	N	N	N
Labo contact	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Labo personnel	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	N	N
TAT	N	N	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y
Prix	N	N	Y	N	Y	N	N	Y	Y	Y	Y

**Annexe 12** : Analyse de la manière dont les données des tests de génétique sont actuellement inventoriées dans les CGH

CGH	1	2	3	4	5	6	7	8
LABO ID INAMI	V	V	V	V	V	V	V	V
LABO NOM	V	V	V	V	V	V	V	V
TEST CATÉGORIE	Y	Y	Y (D)	Y (D)	Y (D)	Y (D)	Y (D)	Y (D)
TEST NOM	Y	Y	Y	Y	Y (D)	Y	Y	Y
MALADIE NOM / OMIM / ORPHA	T	T	Y/N	T	Y/N	Y/N	T	E
GÈNE NOM / OMIM / ENSEMBL ou LOCUS ou GÈNE PANEL	T	Y	Y (D)	Y	T	Y	T	Y (D)/N
INDICATION	Y	Y	T	Y	T	Y/N	Y	Y
TEST CONTEXTE	Y	Y	Y	Y	Y (D)	Y	Y (D)	Y/N
ANOMALIE	Y	Y	Y	Y	T	Y/N	Y - T	Y
MÉTHODE	T	E	T	Y	Y	T	T	T
CODE INAMI	E	Y (D)	Y	Y	Y	Y (D)	E	Y (D)
DATE FACTURATION	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
PAYS D'ORIGINE DE L'ÉCHANTILLON	Y	Y	Y/N	Y/N	Y	Y (D)	E	Y
ÉVOLUTION	E	E	E	E	E	E	E	E
SPÉCIALISATION	E	E	E	E	E	E	E	E
ISO 15189	E	Y	E	E	E	E	E	E
EEQ SCHEMA	E	E	E	E	E	Y (D)	E	E
EEQ PROVIDER	E	E	E	E	E	Y (D)	E	E
LABO EXTERNE NOM	E	E	Y	E	E	E	Y	Y
LABO EXTERNE PAYS	E	E	Y	E	E	E	Y	Y

V: à ajouter une seule fois

Y: accessibles dans le LIMS de manière informatisée

(T): texte libre sur le compte-rendu

(D): pas directement accessible; parfois par déduction des autres données

(E): disponible dans des autres sources

(Y/N): partiellement accessibles de manière informatisée, p. ex. Y pour labo cytogénétique, N pour labo moléculaire, ou seulement pour quelques tests

**Annexe 13** : Proposition préliminaire concernant les données à collecter et à relier.

Différents types de données peuvent être collectées, soit dans une banque de données au niveau des tests globaux, soit dans un registre au niveau des analyses d'échantillons individuels:

- Laboratoire – noms, adresse, coordonnées
- Personnel – noms, laboratoire, titres, formation, coordonnées
- Maladies – noms, description, référence externe, lien avec gène(s)
- Gènes – noms, description, référence externe, lien avec maladie(s)
- Panneaux de gènes – noms, description, référence externe, lien avec gène(s), lien avec maladie(s)
- EEQ – schéma, fournisseur, année, scope (portée)
- Accréditation – norme, fournisseur, année, scope (portée)
- Méthodologie – technique, plate-forme
- Facturation – code de facturation INAMI (nomenclature), description
- Test – codes (LOINC), noms (interne, Orphanet,...), URL, TAT, catégorie, but, performance, lien avec maladie(s), lien avec gène(s)/panneaux de gènes, lien avec méthodologie, lien avec EEQ, lien avec accréditation, lien avec laboratoire, lien avec personnel, volume
- Analyse – information du patient, information clinique (indication, symptômes (nomenclature HPO)), résultat/anomalie (variantes (nomenclature HGVC), défauts (ISCN), catégories (p. ex. 'porteur', 'négatif',...)), contexte, lien avec facturation, lien avec test

**Annexe 14** : Proposition préliminaire d'une banque de données des tests de génétique

LABORATORY			
FIELD	TYPE	DEFINITION	COMMENT
ID	INTEGER	Unique ID – Primary key	PK / AUTOCREATE
RIZIV_NR	INTEGER	RIZIV number assigned to the laboratory	Predefined list
FULL_NAME	TEXT	Name of the laboratory	Predefined list
SHORT_NAME	TEXT	Abbreviation of the laboratory	
INSTITUTE_NAME	TEXT	Name of the institute with which laboratory is affiliated	
DEPARTMENT_NAME	TEXT	Name of the department with which lab is affiliated	
STREET_NAME	TEXT	Name of the street where laboratory is located	
STREET_NUMBER	INTEGER	House number where laboratory is located	
CITY_NAME	TEXT	Name of the city where laboratory is located	Predefined list
CITY_CODE	INTEGER	Postal code of the city where laboratory is located	
PROVINCE_NAME	TEXT	Name of the province/state where laboratory is located	Predefined list
COUNTRY_NAME	TEXT	Name of the country where laboratory is located	Predefined list
ADDRESS_PUBLIC	BOOLEAN	Indication of whether address can be made public	DEFAULT = YES
PHONE	TEXT	Telephone number, including international code	
FAX	TEXT	Fax number, including international code	
EMAIL	TEXT	E-mail address to contact laboratory	
URL	TEXT	URL of laboratory	

PERSONNEL			
FIELD	TYPE	DEFINITION	COMMENT
ID	INTEGER	Unique ID – Primary key	PK / AUTOCREATE
FIRST_NAME	TEXT	First name of personnel member	
LAST_NAME	TEXT	Last name of the personnel member	
MIDDLE_NAME	TEXT	Middle name/initial of personnel member	
PERSON_PUBLIC	BOOLEAN	Indication of whether person details can be made public	DEFAULT = YES
EMAIL	TEXT	E-mail address to contact personnel member	
LABORATORY	INTEGER	Foreign key to link member of personnel to one specific laboratory	FK TO TABLE: LABORATORY (ID)

DISEASE			
FIELD	TYPE	DEFINITION	COMMENT
ID	INTEGER	Unique ID – Primary key	PK / AUTOCREATE
FULL_NAME	TEXT	Full name of the disease	Controlled vocabulary (e.g. Orphanet names)
DESCRIPTION	TEXT	Text description of the disease	Descriptions of diseases (e.g. from Orphanet,...)
XREF	TEXT	Cross-references to other resources describing the disease	Identifiers from Orphanet, OMIM, ...

GENE			
FIELD	TYPE	DEFINITION	COMMENT
ID	INTEGER	Unique ID – Primary key	PK / AUTOCREATE
FULL_NAME	TEXT	Full name of the gene	Controlled vocabulary (e.g. HuGO - HGNC)
DESCRIPTION	TEXT	Text description of the gene	Descriptions of genes (e.g. from HuGO - HGNC, GeneCards,...)
XREF	TEXT	Cross-references to other resources describing the gene	Identifiers from OMIM, GeneCards, HuGO - HGNC, Ensembl, RefSeq,...

DISEASEGENE			
FIELD	TYPE	DEFINITION	COMMENT
ID	INTEGER	Unique ID – Primary key	PK / AUTOCREATE
DISEASE	INTEGER	Foreign key to link disease to a specific gene	FK TO TABLE:DISEASE (ID)
GENE	INTEGER	Foreign key to link gene to a specific disease	FK TO TABLE:GENE (ID)

GENEPANEL			
FIELD	TYPE	DEFINITION	COMMENT
ID	INTEGER	Unique ID – Primary key	PK / AUTOCREATE
FULL_NAME	TEXT	Full name of the gene panel	

GENEPANELGENE			
FIELD	TYPE	DEFINITION	COMMENT
ID	INTEGER	Unique ID – Primary key	PK / AUTOCREATE
GENEPANEL	INTEGER	Foreign key to link gene panel to a specific gene	FK TO TABLE: GENEPANEL (ID)
GENE	INTEGER	Foreign key to link gene to a specific gene panel	FK TO TABLE:GENE (ID)

TEST			
FIELD	TYPE	DEFINITION	COMMENT
ID	INTEGER	Unique ID – Primary key	PK / AUTOCREATE
FULL_NAME	TEXT		
CATEGORY	TEXT	The category to which the test belongs	Predefined list
LABORATORY	INTEGER	Foreign key to link test to a specific laboratory	FK TO TABLE: LABORATORY (ID)
CONTACT_PERS	INTEGER	Foreign key to link test to a specific contact personnel member	FK TO TABLE: PERSONNEL (ID)
TURN_AROUND_TIME	INTEGER	The time it takes to attain test results	
ISO-15189 ACCREDITATION	BOOLEAN	Whether lab is accredited for this test	

TESTDISEASE			
FIELD	TYPE	DEFINITION	COMMENT
ID	INTEGER	Unique ID – Primary key	PK / AUTOCREATE
DISEASE	INTEGER	Foreign key to link disease to a specific test	FK TO TABLE:DISEASE (ID)
TEST	INTEGER	Foreign key to link test to a specific disease	FK TO TABLE:TEST (ID)

TESTGENE			
FIELD	TYPE	DEFINITION	COMMENT
ID	INTEGER	Unique ID – Primary key	PK / AUTOCREATE
GENE	INTEGER	Foreign key to link gene to a specific test	FK TO TABLE:GENE (ID)
TEST	INTEGER	Foreign key to link test to a specific gene	FK TO TABLE:TEST (ID)

TESTGENEPANEL			
FIELD	TYPE	DEFINITION	COMMENT
ID	INTEGER	Unique ID – Primary key	PK / AUTOCREATE
GENEPANEL	INTEGER	Foreign key to link gene panel to a specific test	FK TO TABLE:GENEPANEL (ID)
TEST	INTEGER	Foreign key to link test to a specific gene panel	FK TO TABLE:TEST (ID)

METHOD			
FIELD	TYPE	DEFINITION	COMMENT
ID	INTEGER	Unique ID – Primary key	PK / AUTOCREATE
NAME	TEXT	The method used	Predefined list
DESCRIPTION	TEXT	Text description of the method	Predefined text descriptions

TESTMETHOD			
FIELD	TYPE	DEFINITION	COMMENT
ID	INTEGER	Unique ID – Primary key	PK / AUTOCREATE
METHOD	INTEGER	Foreign key to link test to a specific method	FK TO TABLE: METHOD (ID)
TEST	INTEGER	Foreign key to link methodology to specific test	FK TO TABLE:TEST (ID)



## **Annexe 15** : Proposition préliminaire des variables d'un registre des résultats des tests de génétique

### **Données du patient :**

- Code d'identification (Numéro de registre nationale (NN) / Numéro d'identification à la sécurité belge (NISS))
- Type de code d'identification
- Nom
- Prénom
- Date de naissance
- Sexe
- Ville de résidence
- Pays de résidence
- Nationalité

### **Données du CGH :**

- Code INAMI du CGH

### **Données de l'analyse :**

- Code d'identification du test (lien avec la banque de données des tests de génétique)
- Date de l'analyse
- Type d'échantillon (p. ex. sang)
- Type d'extrait (p. ex. ADN)
- Date de prélèvement
- Indication (formulaire de demande)
- Contexte
- Résultat (catégorie)
- Code de facturation INAMI (nomenclature)

## Annexe 16 : Propositions préliminaires des systèmes de codage et des terminologies standardisées

Systèmes de codage	
Objet de données	Système de codage
Maladie <sup>a</sup>	Orphanet (80); OMIM (127); ICD 10 <sup>b</sup> (136); SNOMED-CT (153)
Gène	HGNC (137); ENSEMBL (139); OMIM (127); NCBI gene (138)
Test	LOINC (154)
Indication / symptôme	HPO (134;135); SNOMED-CT/Clinical Finding (153); ICHPT (155)
Anomalie	ISCN (156); HGVS nomenclature (125)
Terminologies standardisées	
Objet de données	Terminologie standardisée
Maladie	Orphanet (noms + synonymes, abréviation,...)
Gène	HGNC (noms + synonymes, abréviation,...)
Méthodologie - catégorie	à générer (basé sur ou identique à des termes en Orphanet, NCBI-GTR <sup>c</sup> ou SNOMED-CT/Laboratory Procedure)
Méthodologie - technique	à générer (basé sur ou identique à des termes en Orphanet, NCBI-GTR <sup>c</sup> ou SNOMED-CT/Laboratory Procedure)
Méthodologie – plate-forme	à générer (basé sur ou identique à des termes en NCBI-GTR <sup>c</sup> )
Indication / symptôme	HPO, SNOMED-CT/Clinical Finding of ICHPT
Test	générer automatiquement avec des termes dans la banque de données (“{{ test_ catégorie }}” + “tester pour” + “{{ test_maladie }}” + “{{ test_gène }}”) ou les noms utilisés par Orphanet
Test - contexte	à générer (basé sur ou identique à des termes en Orphanet ou NCBI-GTR <sup>c</sup> )
Test - catégorie	à générer (basé sur ou identique à des termes en Orphanet ou NCBI-GTR <sup>c</sup> )
Échantillon type/sous-type	BRENDA tissue / enzyme source (157;158); Uberon (159;160); Cell Ontology (161;162)
Personnel - titre	à générer (basé sur ou identique à des termes en NCBI-GTR <sup>c</sup> )
Personnel - diplôme	à générer (basé sur ou identique à des termes en NCBI-GTR <sup>c</sup> )

<sup>a</sup> Autres options sont MeSH, MedDRA et UMLS, mais ceux-ci ne sont pas utilisés si fréquemment

<sup>b</sup> l’usage de ICD 11 est prévu à partir de 2018

<sup>c</sup> [ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/pub/GTR/standard\\_terms/](ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/pub/GTR/standard_terms/)

## Annexe 17 : Proposition préliminaire concernant la référence à des sources de données externes

Objet de données	Source de données externe
Maladie	Orphanet (80); OMIM (127)
Gène	HGNC (137); ENSEMBL (139); OMIM (127)
Laboratoire	site web laboratoire
Test	site web test (si disponible); GTR (123)
Accréditation	site web provider
EEQ	site web provider

**Annexe 18** : Proposition préliminaire concernant la pré-alimentation de la banque de données au moyen de données issues de sources externes

- coordonnées du CGH
- maladies (Orphanet (80), avec descriptions et codages)
- gènes (HGNC (137), avec descriptions et codages)
- lien maladie-gènes (Orphanet (80))
- accréditation (norme et fournisseur)
- EEQ (schéma et fournisseur)
- méthodologie catégories (liste des termes standardisés de Orphanet (80))
- méthodologie techniques (liste des termes standardisés de Orphanet (80))
- méthodologie plate-formes (liste des termes standardisés de Orphanet (80))
- indications/données cliniques (termes de HPO (135), SNOMED-CT/Clinical Finding (153) ou ICHPT (155))
- code de facturation (codes INAMI, descriptions et montants) (5)

**Annexe 19** : Proposition préliminaire d'un rapport d'activités standardisé pour l'INAMI

CODE INAMI	TEST	ISO-15189	VOLUME
Code INAMI Art 33/Pas de tarification	Nom Test/Maladie	Oui/Non/Prévu/Non-applicable	# analyses réalisées

Les principales indications, résultats, et informations concernant la spécialisation du CGH, et informations concernant les tests en développement peuvent être précisés dans le texte du rapport d'activités, ou par utiliser un tableau supplémentaire:

TEST	INDICATION	CONTEXTE	RESULTAT	VOLUME
Nom Test/Maladie	Indication (comme sur le formulaire de demande)	Question (comme sur le formulaire de demande)	Positif/Négatif/Porteur/ Non-classifié	# analyses réalisées

**Annexe 20** : Estimation préliminaire des moyens financiers et des délais nécessaires au développement d'une banque de données des tests de génétique

A first evaluation (by ICT at WIV-ISP) gives us around 101 man-days with an error margin of +/-20% (based on a daily rate for a developer of 275 EUR, the budget would be 27.775 EUR, with a minimum of 22.220 EUR and a maximum of 33.330 EUR). This estimation has been realized based on the following topics (database + web interface):

- Functional analysis: 15 days
- Technical analysis: 10 days
- UI HTML slicing and JQUERY integration: 5 days
- Automated import procedures: 15 days
- Tests management (user and admin): 5 days
- Labs info (user and admin): 5 days
- Users and groups management (admin): 5 days
- Methodologies: 5 days
- Quality assessments: 5 days
- Volumes: 5 days
- Audit trail: 10 days
- Export in our specific format: 3 days
- Lab personnel management: 3 days
- Reporting (3 or 4 different reports): 10 days

Total: 101 man-days +/- 20% of margin error from the beginning of the analysis phase until the end of the developments. Acceptance time is not really possible to estimate at this stage because it will depend on the change requests and/or bug fixes that could arise during your tests (i.e. not included in the current estimation). 20% of margin error is quite high, but it is difficult to supply a more accurate estimation because the project is still at the beginning and we do certainly not have all the information available yet.



## 6. RÉFÉRENCES

- (1) Plan belge pour les Maladies Rares. Bruxelles; 2013 Dec.
- (2) Convention avec le WIV-ISP pour une étude de faisabilité de développement et d'implémentation d'un système de contrôle de qualité dans les 8 centres de génétique humaine et d'un registre des tests de génétique effectués dans ces centres. Bruxelles; 2014 Jul 24.
- (3) Registre Central des Maladies Rares (RCMR) (sur Healthstat.be) - Website (<http://www.healthstat.be/web/register.xhtml?registerId=14>). Healthstat.be; 2014.
- (4) Belgian Cancer Registry - Website (<http://www.kankerregister.org/> - <http://www.registreducancer.org/>).
- (5) L'article 33 de l'annexe de l'arrêté royal du 14 septembre, 1984 fixant la nomenclature des prestations de santé sur l'assurance obligatoire des soins et des prestations médicales (version actuelle depuis le 01/01/2013). INAMI; 2013 Jan 1.
- (6) Alain Denis, Lut Mergaert, Christel Fostier. Organisation et financement du diagnostic génétique en Belgique, KCE reports vol. 65B. Bruxelles: KCE; 2007.
- (7) Recommendation on cross border genetic testing of rare diseases in the European Union. Commission Expert Group on Rare Diseases (CEGRD); 2015 Nov 13.
- (8) Directive 2011/24/UE du Parlement européen et du Conseil du 9 mars 2011 relative à l'application des droits des patients en matière de soins de santé transfrontaliers. 2011 Apr 4.
- (9) Recommandation du conseil du 8 juin 2009 relative à une action dans le domaine des maladies rares. Journal officiel de l'Union européenne 2009 Jul 3;2009/C 151/02:C 151-7-C 151/10.
- (10) Recommandations et propositions de mesures en vue d'un Plan belge pour les Maladies Rares. Rapport final par le Fonds Maladies Rares et Médicaments Orphelins de la Fondation Roi Baudouin. 2011.
- (11) Manuel Posada, Marie José Carroquino, Manuel Hens Pérez, EUROPLAN Working Group on Indicators. EUROPLAN. European Project for Rare Diseases National Plans Development. Selecting indicators to evaluate the achievements of RD initiatives. 2011.
- (12) EUCERD recommendations on core indicators for rare disease national plans/strategies. 2013 Jun 6.
- (13) All EUROPLAN Partners. Recommendations for the development of national plans for rare diseases, Guidance document 20100601. 2010.
- (14) Eurordis. Declaration of Common Principles on Centres of Expertise and European Reference Networks for Rare Diseases. 2008 Nov 15.
- (15) 27 SEPTEMBRE 2006. - Arrêté royal octroyant un subside au « Centrum voor Menselijke Erfelijkheid, UZL » pour l'établissement et la tenue à jour, en 2006, du Registre national de la Génétique humaine. 2006 Oct 30.
- (16) Thomas D Kenny, Edmund G Jessop, William H Gutteridge. Monitoring clinical quality in rare disease services - experience in England. Orphanet Journal of Rare Diseases 2008 Sep 15;15(3):23.
- (17) Johan S.de Koning, Marjon Kallewaard, Niek S.Klazinga. Prestatie-indicatoren langs de meetlat - het AIRE instrument. Tijdschrift voor Gezondheidswetenschappen 2007;85(5):261-4.
- (18) Dominic Montagu. Accreditation and other external quality assessment systems for healthcare. Review of experience and lessons learned. Healthcare Systems Resource Centre (HSRC), Department for International Development (London, UK); 2003.
- (19) Charles D Shaw. Toolkit for accreditation programs. Some issues in the design and redesign of external health care assessment and improvement systems. The International Society for Quality in Health Care, East Melbourne, Australia; 2004.
- (20) Williams MS. Quality in clinical genetics. American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics) 2009;151C:175-8.
- (21) Kerry Silvey, Jacquie Stock, Lianne E Hasegawa, Sylvia Mann AU. Outcomes of genetics services: creating an inclusive definition and outcomes menu for public health and clinical genetics services. American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics) 2009;151C:207-13.
- (22) Ann F CHou, Ann I Norris, Lori Williamson, Katrina Garcia, Justin Baysinger, John J Mulvihill. Quality assurance in medical and public health genetics services: a systematic review. American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics) 2009;151C:207-13.
- (23) Marc Berg, Yvonne Meijerink, Marit Gras, Anne Goossensen, Wim Schellekens, Jan Haeck. Feasibility first: Developing public health performance indicators on patient safety and clinical effectiveness for Dutch hospitals. Health Policy 2005;75:59-73.
- (24) N Beersen, M Kallewaard, J J van Croonenborg, J J E van Everdingen, T A van Barneveld. Handleiding indicatorenontwikkeling, versie 1.1. Kwaliteitsonderzoek voor de gezondheidszorg CBO; 2007 Mar 28.

- (25) Donabedian A, Ann Arbor. The definition of quality and approaches to its assessment. Vol 1. Explorations in quality assessment and monitoring. Health Administration Press; 1980.
- (26) Indicatorensset Vereniging Klinische Genetica Nederland. Vereniging Klinische Genetica Nederland, Werkgroep Indicatoren; 2010.
- (27) S M Campbell, J Braspenning, A Hutchinson, M Marshall. Research methods used in developing and applying quality indicators in primary care. *Qual Saf Health Care* 2002;11:358-64.
- (28) Emma Mc Cann, Elizabeth A Baines, Jonathon R Gray, Annie M Procte. Improving service delivery by evaluation of the referral pattern and capacity in a clinical genetics setting. *American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)* 2016;151C:200-6.
- (29) Béatrice Godard, Helena Kääriäinen, Ulf Kristoffersson, Lisbeth Tranebjaerg, Domenico Coviello, Ségolène Aymé. Provision of genetic services in Europe: current practices and issues. *European Journal of Human Genetics* 2003;11:513-48.
- (30) Marion McAllister, Katherine Payne, Stuart Nicholls, Rhona MacLeod, Dian Donnai, Linda M Davies. Improving service evaluation in clinical genetics: identifying effects of genetic diseases on individuals and families. *Journal of Genetic Counseling* 2007;16(1).
- (31) Catherine Wang, Richard Gonzalez, Sofia D Merajver. Assessment of genetic testing and related counseling services: current research and future directions. *Social Science & Medicine* 2004;58:1427-42.
- (32) Annelies De Meyer. Accreditatie van ziekenhuizen: doordacht of onbezonnen? Exploratief onderzoek. Masterproef voorgelegd tot het behalen van de graad Master in Management en Beleid in de Gezondheidszorg Universiteit Gent; 2010.
- (33) Additional protocol to the convention on human rights and biomedicine, concerning genetic testing for health purposes, Strasbourg. 2008 Nov 27.
- (34) Farndon P. Quality issues in genetic services in the United Kingdom. In: Ulf Kristoffersson, J Schmidtke, J J Cassiman, editors. *Quality issues in clinical genetic services*. 2010.
- (35) Vlaanderen - normen voor ziekenhuizen. Website: <http://www.vlaanderen.be/nl/gezin-welzijn-en-gezondheid/gezondheidszorg/normen-voor-ziekenhuizen>. 2016.
- (36) Erkenningsnormen algemene ziekenhuizen. Website: <http://www.zorg-en-gezondheid.be/erkenningsnormen-algemene-ziekenhuizen>. 2016.
- (37) Zorginspectie. Website: <http://www.4wvg.vlaanderen.be/wvg/zorginspectie/inspecties/Pages/AlgemeneZH.aspx>. 2016.
- (38) Anja Crommelynck, Katelijn Degraeve, David Lefèbvre. De organisatie en financiering van de ziekenhuizen. Info-fiche, Bijvoegsel bij CM-informatie. 253. 2013.
- (39) Jean Bury, Nicole Delmotte, Odile Fima, Dominique Gainvorste, Amélie Gossens, Denis Herbaux. L'accréditation des hôpitaux. L'indispensable phase d'éveil. Fédération Wallonie-Bruxelles. 10-31-2013.
- (40) Agnès Jacquerye, Dan Lecocq, Dominique Gainvorste, Jacques Douchamps, Nathalie Zandecki, Nicole Delmotte. A quand l'accréditation à Bruxelles et en Wallonie. Website: [www.hospitals.be](http://www.hospitals.be). 2014.
- (41) ISO, the International Organization for Standardization. Website: [www.iso.org](http://www.iso.org). 2016.
- (42) Vlaamse Gezondheidsraad - jaarverslag. 2002 Dec 31.
- (43) NIAZ, Nederlands Instituut voor Accreditatie in de Zorg. Website: [www.niaz.nl](http://www.niaz.nl). 2016.
- (44) Accreditation Canada. Website: <https://accreditation.ca/review-our-standards>. 2016.
- (45) Joint Commission International Accreditation Standards for Hospitals. 5th edition. 2014.
- (46) Institut de Pathologie et de Génétique a.s.b.l. Website: <http://www.ipg.be/nos-partenaires/>. 2016.
- (47) Barbara C Zellerino, Sharon A Milligan, Jonathon R Gray, Marc S. Williams, Ron Brooks. Identification and prioritization of quality indicators in clinical genetics: an international survey. *American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)* 2009;151C:179-90.
- (48) Agence de Biomédecine - Website (<http://www.agence-biomedecine.fr/>).
- (49) Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales. Link: [www.legifrance.gouv.fr/eli.arrete/2013/5/27/AFSP1313547A/jo/texte](http://www.legifrance.gouv.fr/eli.arrete/2013/5/27/AFSP1313547A/jo/texte). 5-27-2013.
- (50) Clinical Standards for a Genetic Unit. The Clinical Governance Sub-Committee. 2005.
- (51) Alan Fryer. *Clinical genetic services in the United Kingdom*. John Wiley & Sons, Chichester; 2014 Sep 15.
- (52) Towards clinical governance in clinical genetic practice. Report of Working Group of the British Society of Human Genetics. *British Society for Human Genetics*; 2000.
- (53) Association of Genetic Nurses and Counsellors (AGNC) - website: <http://www.agnc.org.uk/>. 2016.

- (54) PRISMA, transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses. Website: <http://www.prisma-statement.org/>. 2016.
- (55) Kathryn Fitch, Steven J Bernstein, Maria Dolores Aguilar, Bernard Burnand, Juan Ramon LaCalle, Pablo Lazaro. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. 2001.
- (56) Kathleen Leemans. Quality indicators to improve palliative care in Flanders, Belgium. Development, evaluation and implementation strategy. PhD thesis in Social Health Sciences. Free University of Brussels; 2014.
- (57) Marcia L McGory, Paul G Shekelle, Clifford Y Ko. Development of quality indicators for patients undergoing colorectal cancer surgery. *Journal of the National Cancer Institute* 2006;98(22).
- (58) Kathrin Woitha, Kan Van Beek, Nisar Ahmed, Birgit Jaspers, Jean M Mollard, Sam H Ahmedzai. Validation of quality indicators for the organization of palliative care: a modified RAND Delphi study in seven European countries (the Europall project). *Palliative Medicine* 2013;82(2):121-9.
- (59) Michal Berkenstradt, Shoshana Shiloh, Gad Barkai, Mariassa Bat-Miriam Katnelson, Boleslav Goldma. Perceived Personal Control (PPC): A new concept in measuring outcome of genetic counseling. *American Journal of Medical Genetics* 1999;82:53-9.
- (60) Katherine Payne, Stuart Nicholls, Marion McAllister, Rhona MacLeod, Dian Donnai, Linda M Davies. Outcome measurement in clinical genetics services: a systematic review of validated measures. *Value in Health* 2008;11(3):497-508.
- (61) CEQAS, Cytogenetic External Quality Assessment Service. Website: <http://www.ceqas.org/genetic-counselling>. 2016.
- (62) David W Baker. The meaning and the measure of health literacy. *J Gen Intern Med* 2006;21:878-83.
- (63) Kristine Sorensen, Stephan Van den Broucke, James Fullam, Gerardine Doyle, Jürgen Pelikan, Zofia Slonska. Health literacy and public health: a systematic review and integration of definitions and models. *BioMed Central Public Health* 2012;12:80.
- (64) Deepa Jahagirdar, Thilo Kroll, Karen Ritchie, Sally Wyke. Using patient reported outcome measures in health services: a qualitative study on including people with low literacy skills and learning disabilities. *BioMed Central Health Services Research* 2012;12:431.
- (65) Ian K Komenaka, Jesse N Nodora, Lorenzo Machado, Chiu-Hsieh Hsu, Anne E Klemens, Maria Elena Martinez. Health literacy assessment and patient satisfaction in surgical practice. *Surgery* 2014;155:374-83.
- (66) Haute Autorité de Santé - Website (<http://www.has-sante.fr/portail>).
- (67) American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) - Website (<https://www.acmg.net>).
- (68) European Society of Human Genetics (ESHG) - Website (<https://www.eshg.org>).
- (69) Genetic testing and common disorders in a public health framework: how to assess relevance and possibilities - background document to the ESHG recommendations on genetic testing and common disorders. *European Journal of Human Genetics* 2011;19:56-544.
- (70) Genetic testing in asymptomatic minors: recommendations of the European Society of Human Genetics. *European Journal of Human Genetics* 2009;17:720-1.
- (71) Carla G.van El, Martina C.Cornel, Pascal Borry, Ros J.Hastings, Florence Fellmann, Shirley V.Hodgson, et al. Whole-genome sequencing in health care: Recommendations of the European Society of Human Genetics. *European Journal of Human Genetics* 2013;21:580-4.
- (72) Heather Skirton, Lesley Goldsmith, Leigh Jackson, Aad Tibben. Quality in genetic counselling for presymptomatic testing - clinical guidelines for practice across the range of genetic conditions. *European Journal of Human Genetics* 2013;21:256-60.
- (73) EuroGenTest. Website: [www.eurogentest.org](http://www.eurogentest.org). 2016.
- (74) Belgian Society for Human Genetics (BeSHG) - Website (<http://www.beshg.be>).
- (75) Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). Website: [www.kce.fgov.be](http://www.kce.fgov.be). 2016.
- (76) ISO 15189:2012. Medical laboratories -- Requirements for quality and competence ([http://www.iso.org/iso/catalogue\\_detail?csnumber=56115](http://www.iso.org/iso/catalogue_detail?csnumber=56115)). 2012.
- (77) Plan national maladies rares 2005-2008. Assurer d'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge. 2005. République Française, Ministère de la Santé et des Solidarités.
- (78) Plan national maladies rares 2011-2014. Qualité de la prise en charge, Recherche, Europe: une ambition renouvelée. Axes, Mesures, Actions. 2011. République Française, Ministère de la Santé et des Solidarités.
- (79) Activités de biologie médicale et certification des établissements de santé - Guide méthodologique. Haute Autorité de Santé (HAS); 2014 Nov.
- (80) Orphanet: an online rare disease and orphan drug data base. © INSERM 1997 - Website (<http://www.orpha.net>). 2016.

- (81) Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins (PNDS) ([http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds)). Haute Autorité de Santé (HAS).
- (82) Règles de bonne pratique en génétique constitutionnelle à des fins médicales (Hors diagnostic prénatal). 2016. Haute Autorité de Santé.
- (83) Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN) - Website (<http://vkgn.org/>).
- (84) Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek (VKGL) - Website (<http://www.vkgl.nl/>).
- (85) European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD) - Website (<http://www.eucerd.eu>).
- (86) Belgian Molecular Genetics workgroup (BelMolGen) - Website (<http://www.beshg.be>).
- (87) BELAC, l'Organisme belge d'Accréditation - Website ([http://economie.fgov.be/fr/entreprises/vie\\_entreprise/Politique\\_qualite/Accreditation/](http://economie.fgov.be/fr/entreprises/vie_entreprise/Politique_qualite/Accreditation/)).
- (88) Lisa V.Kalman, Ira M.Lubin, Shannon Barker, Desiree du Sart, Rob Elles, Wayne W.Grody, et al. Current Landscape and New Paradigms of Proficiency Testing and External Quality Assessment for Molecular Genetics. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137.
- (89) Next Generation Sequencing Pilot EQA 2016 - Website (<http://www.ukneqas-molgen.org.uk/next-generation-sequencing>). 2016.
- (90) United Kingdom National External Quality Assessment Service (UKNEQAS) - Website (<http://www.ukneqas.org.uk/>).
- (91) European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) - Website (<http://www.emqn.org/emqn/Home>).
- (92) ISO/IEC 17043:2010 Conformity assessment -- General requirements for proficiency testing ([http://www.iso.org/iso/catalogue\\_detail.htm?csnumber=29366](http://www.iso.org/iso/catalogue_detail.htm?csnumber=29366)). 2010.
- (93) QUALAB: Commission Suisse pour l'assurance de qualité dans le laboratoire médical - Website (<http://www.qualab.ch/>).
- (94) 19 DECEMBRE 2008. - Loi relative à l'obtention et à l'utilisation de matériel corporel humain destiné à des applications médicales humaines ou à des fins de recherche scientifique. *Moniteur Belge* 2008 Dec 30;p.68774.
- (95) Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) - Website (<https://wwwn.cdc.gov/clia/>).
- (96) Guidelines for diagnostic next generation sequencing (<http://www.eurogentest.org/index.php?id=958>). EuroGentest; 2014.
- (97) Google Cloud Platform: Google Genomics - Website (<https://cloud.google.com/genomics/#customers>).
- (98) Centre du Cancer / Kankercentrum - Website (<http://www.e-cancer.be/Pages/Home.aspx>).
- (99) Healthdata.be - Website (<http://www.healthdata.be/>).
- (100) VKGL kwaliteitscommissie\_Veldnorm: Bewaartermijnen - Vakspecifieke toelichting op bijlage 1 uit de CCKL 4e PRL / ISO15189:2012 norm 4.13. Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek (VKGL); 2014 Nov 27.
- (101) Belgian Healthcare Knowledge Centre (KCE) reports (<https://kce.fgov.be/content/kce-reports>).
- (102) Marjan M.Weiss, Bert Van der Zwaag, Jan D.H.Jongbloed, Maartje J.Vogel, Hennie T.Brüggenwirth, Ronald H.Lekanne Deprez, et al. Best Practice Guidelines for the Use of Next-Generation Sequencing Applications in Genome Diagnostics: A National Collaborative Study of Dutch Genome Diagnostic Laboratories. *Human Mutation* 2013 Jun 5;34(10):1313-21.
- (103) Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares - Guide méthodologique. Haute Autorité de Santé (HAS); 2012 Oct.
- (104) Kabuki Syndrome Guideline Development Group. Management of Kabuki Syndrome: A Clinical Guideline. 2010 Mar 8.
- (105) Anthony R.Gregg, S.J.Gross, R.G.Best, K.G.Monaghan, K.Bajaj, B.G.Skotko, et al. ACMG statement on noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy. *Genetics in Medicine* 2013 May;15(5):395-8.
- (106) Heather Skirton, Lesley Goldsmith, Leigh Jackson, Celine Lewis, Lyn Chitty. Offering prenatal diagnostic tests: European guidelines for clinical practice. *European Journal of Human Genetics* 2014;22:580-6.
- (107) Heidi L.Rehm, Sherri J.Bale, Pinar Bayrak-Toydemir, Jonathan S.Berg, Kerry K.Brown, Joshua L.Deignan, et al. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. *Genetics in Medicine* 2013 Sep;15(9):733-47.
- (108) OECD Guidelines for Quality Assurance in Molecular Genetic Testing. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD); 2007.
- (109) European Board of Medical Genetics (EBMG) - Website (<https://www.eshg.org/clg.0.html>).
- (110) Robert C.Green, Jonathan S.Berg, Wayne W.Grody, Sarah S.Kalia, Bruce R.Korf, Christa L.Martin, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genetics in Medicine* 2013 Jul;15(7):565-74.



- (111) Heidi C.Howard, Pascal Borry. Survey of European clinical geneticists on awareness, experiences and attitudes towards direct-to-consumer genetic testing. *Genome Medicine* 2013;5(45).
- (112) Pascal Borry, Rachel E.van Hellemond, Dominique Sprumont, Camilla Fittipaldi Duarte Jales, Emmanuelle Rial-Sebbag, Tade Matthias Spranger, et al. Legislation on direct-to-consumer genetic testing in seven European countries. *European Journal of Human Genetics* 2012;20:715-21.
- (113) 23andMe - Website (<https://www.23andme.com/en-eu/>).
- (114) EasyDNA - Website ([www.easy-dna.be/](http://www.easy-dna.be/)).
- (115) Diploid - Website (<http://www.diploid.com/about>).
- (116) Gendia - Website (<http://www.gendia.net/>).
- (117) Katja Lohmann, Christine Klein. Next Generation Sequencing and the Future of Genetic Diagnosis. *Neurotherapeutics* 2014 Oct;11(4):699-707.
- (118) George P.Patrinios, Anthony J.Brookes. DNA, diseases and databases: disastrously deficient. *Trends Genet* 2005 Jun;21(6):333-8.
- (119) Ana Rath, Annie Olry, Ferdinand Dhombres, Maja Milicic Brandt, Bruno Urbero, Segolene Ayme. Representation of rare diseases in health information systems: The orphanet approach to serve a wide range of end users. *Human Mutation* 2012 May;33(5):803-8.
- (120) EuroGentest - Website (<http://www.eurogentest.org>).
- (121) Genetic Testing Registry: GTR Field Definitions - Version 2.1. 2015 Dec 22.
- (122) Wendy S.Rubinstein, Donna R.Maglott, Jennifer M.Lee, Brandi L.Kattman, Adriana J.Malheiro, Michael Ovetsky, et al. The NIH genetic testing registry: a new, centralized database of genetic tests to enable access to comprehensive information and improve transparency. *Nucl Acids Res* 2013 Jan 1;41 (Database issue):D925-D935.
- (123) Genetic Testing Registry (GTR) - Website (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/>).
- (124) European Directory of DNA Diagnostic Laboratories (EDDNAL) - Website (<http://www.eddnal.com/>).
- (125) Human Genome Variation Society (HGVS) - Website (<http://www.hgvs.org>).
- (126) Hilde Brems, Magdalena Chmara, Mourad Sahbatou, Ellen Denayer, Koji Taniguchi, Reiko Kato, et al. Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype. *Nat Genet* 2007 Sep;39(9):1120-6.
- (127) Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM® - Website (<http://omim.org/>). Baltimore, MD, USA, McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, John Hopkins University.
- (128) Kelli Sumner, David K.Crockett, Talia Muram, Kalyan Mallempati, Hunter Best, Rong Mao. The SPRED1 Variants Repository for Legius Syndrome. *G3 (Bethesda)* 2011 Nov;1(6):451-6.
- (129) Hicham Charoute, Halima Nahili, Omar Abidi, Khalid Gabi, Hassan Rouba, Malika Fakiri, et al. The Moroccan Genetic Disease Database (MGDD): a database for DNA variations related to inherited disorders and disease susceptibility. *Eur J Hum Genet* 2014 Mar;22(3):322-6.
- (130) Moroccan Genetic Disease Database (MGDD) - Website (<http://mgdd.pasteur.ma/>). 2012.
- (131) Abdullah Kahraman, Andrey Avramov, Lyubomir G.Nashev, Dimitar Popov, Rainer Ternes, Hans-Dieter Pohlenz, et al. PhenomicDB: a multi-species genotype/phenotype database for comparative phenomics. *Bioinformatics* 2005 Feb 1;21(3):418-20.
- (132) PhenomicDB - Website (<http://www.phenomicdb.de/>). 11-20-2015.
- (133) Teri A.Manolio, Marc Abramowicz, Fahd Al-Mulla, Warwick Anderson, Rudi Balling, Adam C.Berger, et al. Global implementation of genomic medicine: We are not alone. *Sci Transl Med* 2015 Jun 3;7(290):290ps13.
- (134) Sebastian Köhler, Sandra C.Doelken, Christopher J.Mungall, Sebastian Bauer, Helen V.Firth, Isabelle Bailleul-Forestier, et al. The Human Phenotype Ontology project: linking molecular biology and disease through phenotype data. *Nucl Acids Res* 2014 Jan 1;42 (Database issue):D966-D974.
- (135) The Human Phenotype Ontology (HPO) - Website (<http://human-phenotype-ontology.org/>). 2016.
- (136) International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) - Website (<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>). 2016.
- (137) HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC) - Website (<http://www.genenames.org/>). 2-9-2016.
- (138) National Center for Biotechnology Information (NCBI) / Gene - Website (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>).
- (139) Ensembl - Website (<http://www.ensembl.org>).
- (140) Orphanet Quality Assurance Review - November 2015 (Unpublished). Charlotte Gueydan, editor. 2015.
- (141) Orphanet Quality Assurance Review - February 2016 (Unpublished). Charlotte Gueydan, editor. 2016.
- (142) Orphadata: Free access data from Orphanet. © INSERM 1997 - Website (<http://www.orphadata.org>).
- (143) Das Humangenetische Qualitäts-Netzwerk (HGQN) - Website (<http://www.hgqn.org/>).

- (144) The UK Genetic Testing Network (UKGTN) - Website (<http://ukgtn.nhs.uk/>).
- (145) Landelijk Overleg DNA-diagnostiek (LOD) - Website (<http://dnadiagnostiek.nl/>).
- (146) Rémy Choquet, Meriem Maaroufi, Albane de Carrara, Claude Messiaen, Emmanuel Luigi, Paul Landais. A methodology for a minimum data set for rare diseases to support national centers of excellence for healthcare and research. *J Am Med Inform Assoc* 2015 Jan;22(1):76-85.
- (147) Domenica Taruscio, Emanuela Mollo, Sabina Gainotti, Manuel Posada de la Paz, Fabrizio Bianchi, Luciano Vittozzi. The EPIRARE proposal of a set of indicators and common data elements for the European platform for rare disease registration. *Arch Public Health* 2014;72(1):35.
- (148) Yaffa R.Rubinstein, Pamela McInnes. NIH/NCATS/GRDR® Common Data Elements: A leading force for standardized data collection. *Contemp Clin Trials* 2015 May;42:78-80.
- (149) Yvonne Wallis, Stewart Payne, Ciaron McNulty, Danielle Bodmer, Erik Sistermans, Kathryn Robertson, et al. Practice Guidelines for the Evaluation of Pathogenicity and the Reporting of Sequence Variants in Clinical Molecular Genetics. 2013. ACGS/VGKL.
- (150) Stylianos E.Antonarakis and the Nomenclature Working Group. Recommendations for a nomenclature system for human gene mutations. *Human Mutation* 1998;11(1):1-3.
- (151) Robert Hoehndorf, Melissa Haendel, Robert Stevens, Dietrich Rebholz-Schuhmann. Thematic series on biomedical ontologies in JBMS: challenges and new directions. *J Biomed Semantics* 2014 Mar 6;5:15.
- (152) Steppen A.Chervitz, Eric W.Deutsch, Dawn Field, Helen Parkinson, John Quackenbush, Phillippe Rocca-Serra, et al. Data Standards for Omics Data: The Basis of Data Sharing and Reuse. *Methods Mol Biol* 2011;719:31-69.
- (153) The IHTSDO SNOMED CT Browser - Website (<http://browser.ihtsdotools.org/>). 2016.
- (154) Logical Observation Identifiers Names and Codes (LOINC®): A universal code system for tests, measurements, and observations. - Website (<https://loinc.org/>). Regenstrief Institute, Inc.
- (155) International Consortium of Human Phenotype Terminologies (ICHPT) - Website (<http://www.irdirc.org/ichpt/>). International Rare Diseases Research Consortium (IRDIRC).
- (156) Simons A., Shaffer L.G., Hastings R.J. Cytogenetic Nomenclature: Changes in the ISCN 2013 Compared to the 2009 Edition. *Cytogenet Genome Res* 2013;141(1):1-6.
- (157) BRENDA: The Comprehensive Enzyme Information System - Website (<http://www.brenda-enzymes.org/>). 1-6-2016.
- (158) Antje Chang, Ida Schomburg, Sandra Placzek, Lisa Jeske, Marcus Ulbrich, Mei Xiao, et al. BRENDA in 2015: exciting developments in its 25th year of existence. *Nucl Acids Res* 2015 Jan 28;43 (Database issue):D439-D446.
- (159) Uberon - Website (<http://uberon.org>).
- (160) Christopher J.Mungall, Carlo Torniai, Georgios V.Gkoutos, Suzanna E.Lewis, Melissa A.Haendel. Uberon, an integrative multi-species anatomy ontology. *Genome Biol* 2012 Jan 31;13(1):R5.
- (161) Cell Ontology - Website (<http://cellontology.org>).
- (162) Jonathan Bard, Seung Y.Rhee, Michael Ashburner. An ontology for cell types. *Genome Biol* 2005 Jan 14;6(2):R21.
- (163) Paneque et al. Quality assessment genetic counselling process in the context of presymptomatic testing for late-onset disorders: a thematic analysis of three review articles. *Genetic testing and molecular biomarkers*, Vol 16, Nr 1, 2012
- (164) Fryer AE, Lister Cheese IAF. Clinical Genetic Services. Activity, outcome, effectiveness and quality. A report from the Clinical Genetics Committee of the Royal College of Physicians of London. Jan 1998
- (165) Zellerino et al. Identification and prioritization of quality indicators in clinical genetics. *Am. Journal Med. Genet. Part C* 151C:179-190 (2009)
- (166) Rantanen et al. What is ideal genetic counselling? A survey of current international guidelines. *European Journal of Human Genetics* (2008), 16, 445-452
- (167) Skirton et al. Recommendations for education and training of genetic nurses and counsellors in the United Kingdom. *J Med Genet* 1998;35:410-142
- (168) Roter D, Larson S. The Roter interaction analysis system (RIAS): utility and flexibility for analysis of medical interactions. *Patient Education and Counseling* 46 (2002) 243-251
- (169) Wang et al Assessment of genetic testing and related counselling services: current research and future directions. *Soc Sci Med* 2004;58:1427-42
- (170) Shiloh et al Satisfaction with genetic counseling: dimensions and measurement. *American Journal of Medical Genetics* 37:522-529 (1990) 4, 1978
- (171) Biesecker B, Peters K. Process studies in genetic counseling: peering into the black box. *AJMG (Semin. Med. Genet.)* 106:191-198 (2001)
- (172) Quality issues in clinical genetic services, 2010, Kristoffersson, Schmidtke, Cassiman

- (173) Forrest et al. Communicating genetic information in families – a review of guidelines and position papers. *European Journal of Human Genetics* (2007) 15, 612-618
- (174) Haga et al. Developing patient-friendly genetic and genomic test reports: formats to promote patient engagement and understanding. *Genome Medicine* 2014, 6-58
- (175) Hirschhorn et al. Duty to re-contact. *Genetics in Medicine*, May/June 1999 Vol 1 No 4
- (176) Otten et al. Is there a duty to recontact in light of new genetic technologies? A systematic review of the literature. *Genetics in Medicine*. 11 Dec 2014
- (178) Freyer et al. Psychosocial impact of genetic testing in familial medullary-thyroid carcinoma: A multicentric pilot-evaluation. *Annals of Oncology* 10: 87-95, 1999
- (179) Read CY, Perry DJ, Duffy ME/ Design and psychometric evaluation of the psychosocial adaptation to Genetic Information Scale. *Journal of Nursing Scholarship*, 2005; 37:3, 203-208, 2005
- (180) Nancy J Devlin, John Appleby. Getting the most out of PROMs. *The King's Fund* 2010
- (181) McAllister M et al. The Genetic Counseling Outcome Scale: a new patient-reported outcome measure for clinical genetics services. *Clin Genet* 2011; 79; 413-424
- (182) Tiffani A DeMarco et al. Patient satisfaction with cancer genetic counseling: a psychometric analysis of the Genetic Counseling Satisfaction Scale. *J Genet Couns.* 2004 August ; 13(4): 293-304
- (183) Pieterse A et al. QUOTE-GENECA: development of a counselee-centered instrument to measure needs and preferences in genetic counseling for hereditary cancer. *Psycho-Oncology* 14: 361-375 (2005)
- (184) Zellerino et al. Development, testing, and validation of a Patient Satisfaction Questionnaire for use in the clinical genetics setting. *American Journal of Medical Genetics. Part C (Seminars in Medical Genetics)* 151C:191-199 (2009)
- (185) Wolf MH et al. The Medical Interview Satisfaction Scale: development of a scale to measure patient perceptions of physician behavior. *Journal of Behavioral Medicine*. Vol 1, No 4, 1978
- (186) Meakin R and Weinman J. The 'Medical Interview Satisfaction Scale' (MISS-21) adapted for British general practice. *Family Practice*, Vol 19 No 3, 2002
- (187) Fraser FC. Genetic Counseling. *Am J Hum Genet* 26: 636-659, 1974
- (188) Michie S, Smith D, McClennan A, Marteau TM. Patient decision making: an evaluation of two different methods of presenting information about screening test. *British Journal of Health Psychology* (1997) 2, 317-326
- (189) Stalmeier PFM et al. The decision evaluation scales. *Patient Education and Counseling* 57 (2005) 286-293
- (190) D Simon et al. Development and first validation of the shared decision-making questionnaire (SDM-Q). *Patient Education and Counseling* 63 (2006) 319-327
- (191) Glyn Elwyn et al. Measuring the involvement of patients in shared decision-making: a systematic review of instruments. *Patient Education and Counseling* 43 (2001) 5-22
- (192) D Simon, A Loh, M Härter/ Measuring (shared) decision-making - a review of psychometric instruments. *ZaeFQ* 101 (2007) 259-267

*L'Institut Scientifique de Santé Publique (ISP) est la référence scientifique dans le domaine de la santé publique.*

*Nous apportons notre soutien à la politique de santé grâce à nos recherches innovantes, nos analyses, nos activités de surveillance et grâce aux avis d'experts que nous rendons.*

*De cette manière, nous travaillons pour permettre à chacun de **vivre longtemps en bonne santé.***

© Institut Scientifique de Santé Publique

DIRECTION OPÉRATIONNELLE

SANTÉ PUBLIQUE ET SURVEILLANCE

rue Juliette Wytsman 14

1050 Bruxelles | Belgique

[www.wiv-isp.be](http://www.wiv-isp.be)

Editeur responsable: Dr Myriam Snyers  
Directeur général a.i.

N° de dépôt : D/2016/2505/ 31