



**Appel à projets de recherche  
en Sciences humaines et sociales  
dans le contexte des maladies rares**

Rapport final

**Taieb – SHS1**

Ce document a pour objectif de restituer les travaux de recherche menés et leurs résultats, conformément à l'article 5 de la convention de subvention de recherche.

Ce rapport final pourra être mis en ligne par la Fondation maladies rares, sur un site accessible au public, à des fins de communication.

**Identification du Projet**

Titre du projet	Conséquences psychosociales du dépistage de la maladie de Von Hippel Lindau chez des patients opérés d'un hémangioblastome du système nerveux central
NOM	Taieb
Prénom	David
Laboratoire	Assistance publique hôpitaux de Marseille UMR 911 CRO2 Equipe 4 13005 Marseille
Adresse mail	david.taieb@ap-hm.fr
N° convention	SHS2012 - 20130610
Aide accordée	25 965,60€
Organisme bénéficiaire	APHM
Date de signature	04/10/2013
Durée de la convention	36 mois

## Synthèse du Projet

### Rappel des objectifs, des méthodes et des modalités d'inclusion

Merci de rappeler ici les objectifs, les méthodes employées et les modalités d'inclusion (critères et nombre), tels que décrits dans le projet de recherche sélectionné (cf annexe 1 de la convention) – 2 pages

#### I Rappel des objectifs :

Le but de cette étude était de déterminer l'impact psychosocial du dépistage génétique de la maladie de Von Hippel Lindau (VHL) chez des patients ayant présenté une des tumeurs caractéristiques de ce syndrome : l'hémangioblastome (HB) du système nerveux central.

#### II Méthodologie et étapes-clés :

- Critères d'inclusion:

-Age supérieur à 18 ans

-Hémangioblastome du SNC opéré à partir de 1999 dans le service de neurochirurgie du CHU de la Timone à Marseille

-Absence de dépistage du syndrome de VHL déjà réalisé

- Critère de non inclusion :

Non maîtrise de la langue française

- Critères d'exclusion :

Patient perdu de vue entre le début de l'étude et la consultation d'annonce du résultat génétique

- Design de l'étude:

Les patients ont été contactés par un courrier expliquant que des nouvelles avancées médicales avaient été faites concernant leur pathologie, il leur était proposé de prendre RDV en appelant le secrétariat de neurochirurgie du CHU Timone.

#### III Résultats attendus avant le début de l'étude :

42 patients distincts avaient été identifiés à partir du registre de neurochirurgie du service de la Timone.

Après consultation du logiciel de biologie moléculaire du Pr Barlier (CHU conception), 6 patients avaient déjà été dépistés (dont 2 patients mutés).

36 patients étaient donc potentiellement à inclure, auxquels on pouvait potentiellement ajouter 4 à 5 nouveaux patients pendant la durée de l'étude (nombre extrapolé à partir du nombre de cas d'HB opérés par an dans le service de neurochirurgie), soit un total d'environ 40 patients.

#### IV Etapes de l'étude

##### Première partie : l'évaluation psychologique initiale

Lors de la **visite 1**, le neurochirurgien a expliqué au patient que son HB du SNC était une pathologie pouvant appartenir à un syndrome génétique appelé la maladie de VHL pouvant donner lieu également à l'apparition d'autres tumeurs bénignes ou malignes.

Il a informé le patient que le dépistage génétique se pratiquait par une analyse de sang.

De plus, le patient a été informé que des questionnaires à remplir lui seraient remis à différents temps de l'étude.

Chaque patient participant à l'étude a signé un consentement écrit à cette étude de recherche clinique.

En outre, chaque patient a été informé qu'il pouvait bénéficier de l'analyse génétique même s'il refusait de participer à l'étude.

A la fin de cette consultation, une assistante de recherche clinique (ARC) a donné au patient la première série de questionnaires : le questionnaire de STAI, le questionnaire de BECK, le questionnaire SF-36 et le questionnaire PCQ partie 1 qui sont complétés par le patient lui-même et rendus à l'ARC.

##### Deuxième partie de l'étude : Evaluation de l'impact psychologique lié à l'attente du résultat génétique

Les patients ont eu un rendez-vous de consultation avec l'oncogénéticienne (**visite 2**) dans un délai de 15 jours maximum après la consultation avec le neurochirurgien.

L'oncogénéticienne a expliqué en détails au patient les caractéristiques de la maladie de VHL.

Un arbre généalogique a été élaboré en collaboration avec le patient.

Le même jour, le patient a vu la psychologue du service qui a colligé des données qualitatives.

Avant le prélèvement sanguin, le patient a signé un consentement à la recherche génétique.

Les échantillons de sang ont été envoyés au service de biologie moléculaire de la Conception afin d'être analysés.

Si le patient en ressentait le besoin, il pouvait bénéficier d'une consultation intermédiaire entre cette première consultation et la consultation d'annonce du résultat génétique (**visite 3**) afin de pouvoir poser d'autres questions et de recevoir des compléments d'information.

Avant la consultation d'annonce du résultat (**visite 4**), une nouvelle série de questionnaires était remise au patient : STAI, BECK, SF-36 et PCQ partie 2, complétés par le patient lui-même et rendus à l'ARC. Le but était de comparer les scores de ces questionnaires à ceux des questionnaires initiaux et ainsi d'évaluer le retentissement psychosocial lié à l'attente du résultat du test génétique.

Si le patient présentait la mutation, un dépistage familial pouvait être proposé à la famille du patient si elle le souhaitait.

Concernant le patient lui-même, il était adressé en consultation d'endocrinologie pour un dépistage complet des affections liées à la maladie de VHL.

Si le patient ne présente pas la mutation, il est informé du caractère sporadique de sa pathologie.

##### Troisième partie de l'étude : Evaluation de la persistance de l'impact psychologique après le résultat génétique

Les patients complétaient une troisième et dernière série de questionnaires à la maison après une période de 1 à 2 semaines après la consultation du rendu de résultat génétique : STAI, BECK, SF-36, PCQ partie 2 et PCQ partie 3 (ce dernier uniquement pour les patients non mutés).

Cette évaluation à domicile visait à déterminer si les conséquences psychosociales perduraient après la consultation d'annonce et à comparer ces conséquences entre les patients mutés et non mutés.

- Outils utilisés afin de définir l'anxiété, la dépression, la qualité de vie et l'impact psychosocial

Le critère d'évaluation principal était représenté par la mesure du degré d'anxiété.

L'anxiété a été appréciée par la passation de l'Inventaire de trait d'anxiété (STAI).

Le STAI est un auto-questionnaire, développé par Spielberger et validé en français.

Il comporte 40 questions évaluant l'état émotionnel habituel du sujet.

Un score est calculé, variant de 20 à 80, un score élevé indiquant la présence d'anxiété.

L'évaluation de l'humeur a été effectuée à partir de l'échelle de Beck. Il s'agit d'une échelle permettant d'effectuer une auto-évaluation rapide de la dépression. Cet inventaire a été développé par Beck à partir de 1962, la forme abrégée étant disponible depuis 1972. Il comporte 13 items mesurant les symptômes suivants : tristesse, pessimisme, échec personnel, insatisfaction, culpabilité, dégoût de soi, tendances suicidaires, retrait social, indécision, modification négative de l'image de soi, difficulté au travail, fatigabilité, anorexie. Chaque item est constitué de 4 phrases correspondant à 4 degrés d'intensité croissante d'un symptôme (de 0 à 3). La note globale est obtenue en additionnant les scores des 13 items. Un total supérieur ou égal à 16 correspond à un état dépressif sévère ; un total compris entre 8 et 15 correspond à une dépression modérée.

La mesure de la qualité de vie a été effectuée à l'aide d'un questionnaire générique : le SF36. Le SF36, utilisé pour l'évaluation de la qualité de vie à distance du dispositif d'annonce, est validé et disponible en langue française. Le choix de l'échelle SF-36 comme instrument générique de la mesure de la qualité de vie repose sur plusieurs arguments. Développé aux Etats-Unis, elle est largement diffusée et validée au niveau international dans des contextes variés, notamment dans le champ de la cancérologie. Cette échelle a fait l'objet d'une validation transculturelle en langue française. Elle peut permettre de comparer les niveaux de qualité de vie des patients suivis à ceux issus d'autres populations: population générale ou présentant diverses pathologies.

Les conséquences psychosociales du dépistage ont été évaluées à l'aide du Psychological Consequences Questionnaire. Il s'agit d'un instrument spécifique permettant d'évaluer l'impact psychosocial du dépistage dans un cadre plus général (il a été élaboré dans le cadre du dépistage du cancer du sein). Il comprend vingt-deux questions explorant les réactions des femmes soumises à la mammographie. Trois dimensions (domaines) sont étudiées : émotionnelle, physique, et sociale (relationnelle). Les réponses sont données sur des échelles variant de 0 (= jamais) à 3 (= souvent). Pour chaque dimension, le PCQ permet de relever des réactions négatives - assimilables à des manifestations d'anxiété - et des réactions positives. Au total, le PCQ comprend 12 items concernant des réactions négatives (5 pour la dimension émotionnelle, 4 pour la physique et 3 pour la sociale) et 10 réactions positives. Un score de dysfonctionnement est établi pour chacune des trois dimensions étudiées.

Nous avons décidé d'utiliser ce questionnaire car, à notre connaissance, aucun questionnaire n'est disponible dans la littérature pour évaluer l'impact psychosocial du dépistage génétique.

### Rappel du calendrier prévisionnel et description des étapes-clés

Merci de rappeler ici le calendrier prévisionnel et les étapes-clés du projet de recherche tels que décrits dans le projet de recherche sélectionné - 1 page

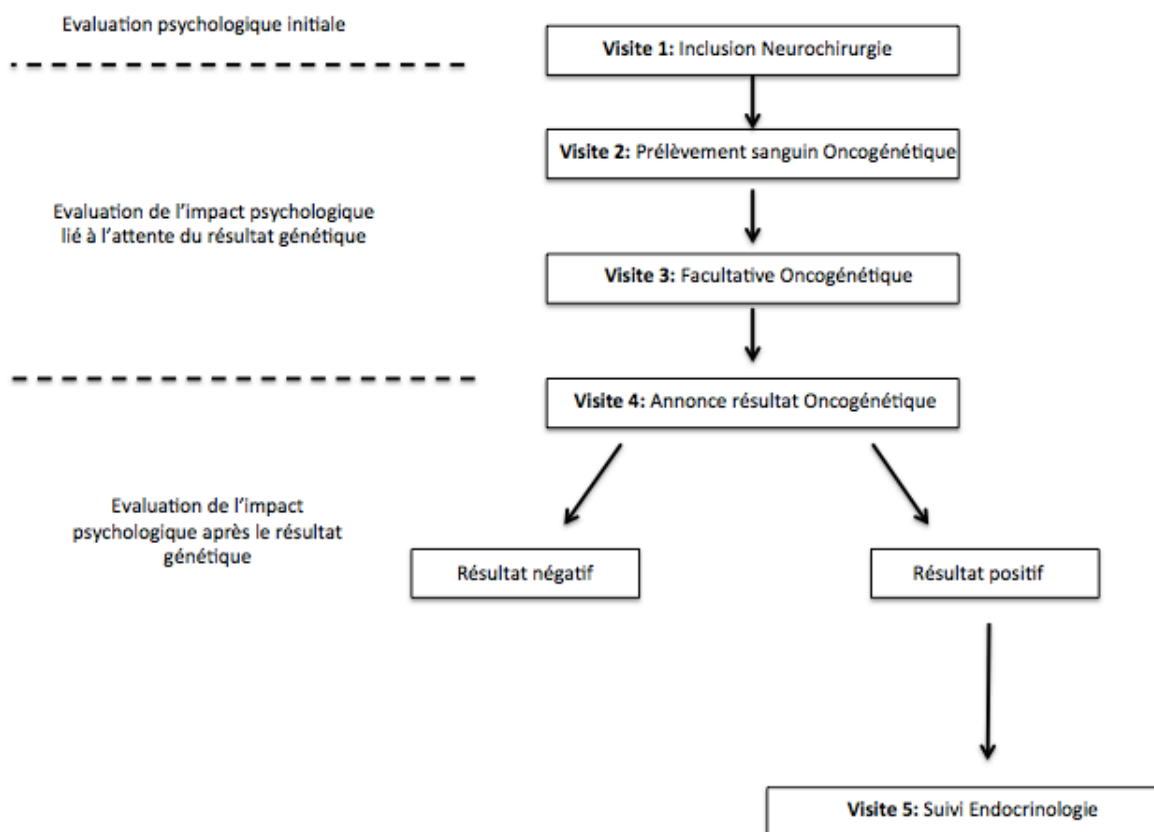
#### Calendrier élaboré avant le début de l'étude :

Date	Action
<b>Juin 2013</b>	Demande autorisations : CPP, AFSAPSS
<b>Juillet 2013</b>	Réunion d'investigateurs : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Validation des différents documents (cahiers d'observation, consentements, notices, listes de randomisation)</li> <li>- Préparation à la mise en place de l'étude au sein des différents centres</li> </ul>
<b>Septembre 2013</b>	Début des inclusions
<b>Septembre 2015</b>	Fin des inclusions
<b>Septembre 2016</b>	Fin du suivi des sujets
<b>Octobre 2016</b>	Contrôle qualité et saisie des données
<b>Novembre 2016</b>	Analyse statistique finale Rapport final
<b>Décembre 2016</b>	Réunion d'investigateurs : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Validation des résultats de l'analyse finale</li> <li>- Organisation de la valorisation des données</li> </ul>

## Restitution scientifique

### Méthodologie

Merci de décrire la méthodologie utilisée dans le projet de recherche – 2 pages



	Visite 1	Visite 2	Visite 3 (facultative)	Visite 4	A remplir au domicile
<b>Socio-démographiques</b>	X				
<b>Interrogatoire et examen clinique</b>	X				
<b>Stai</b>	X			X	X
<b>Beck</b>	X			X	X
<b>Sf-36</b>	X			X	X
<b>Pcq partie 1</b>	X				
<b>Pcq partie 2</b>				X	X
<b>Pcq partie 3</b>					X*
<b>Données psychologiques qualitatives</b>		X	X	X	

\*uniquement chez les patients non mutés

**Tableau** : Récapitulatif des temps de recueil de données

**Résultats**

Décrire ici les étapes-clés réalisées et les résultats obtenus – 6 pages

**1. Caractéristiques initiales de la population étudiée**

La liste initiale de patients extraite à partir de la base de données du service de neurochirurgie regroupait 55 patients opérés d'un Hémangioblastome (HB) du SNC entre 1999 et 2013.

Parmi eux, 11 patients avaient en fait déjà été dépistés et 3 patients étaient décédés.

Le courrier proposant la consultation avec le neurochirurgien (**VISITE 1**) a donc été envoyé à 41 patients.

Une patiente opérée en 2015 a été incluse en cours d'étude.

Sur l'ensemble de ces 42 patients, 24 se sont présentés à la **VISITE 1**, visite d'inclusion avec le neurochirurgien.

Après interrogatoire et examen clinique, aucun des patients n'avait d'autre pathologie évocatrice du syndrome de VHL excepté son antécédent d'HB.

La découverte de cet HB du SNC s'est faite sur des symptômes neurologiques chez la grande majorité des patients (22 patients c'est à dire 92%) et de manière fortuite pour 2 patients seulement.

Sur ces 24 patients, 21 patients se sont présentés à la **VISITE 2** afin de voir en consultation l'oncogénéticienne et de se faire prélever le cas échéant un échantillon sanguin pour dépistage génétique.

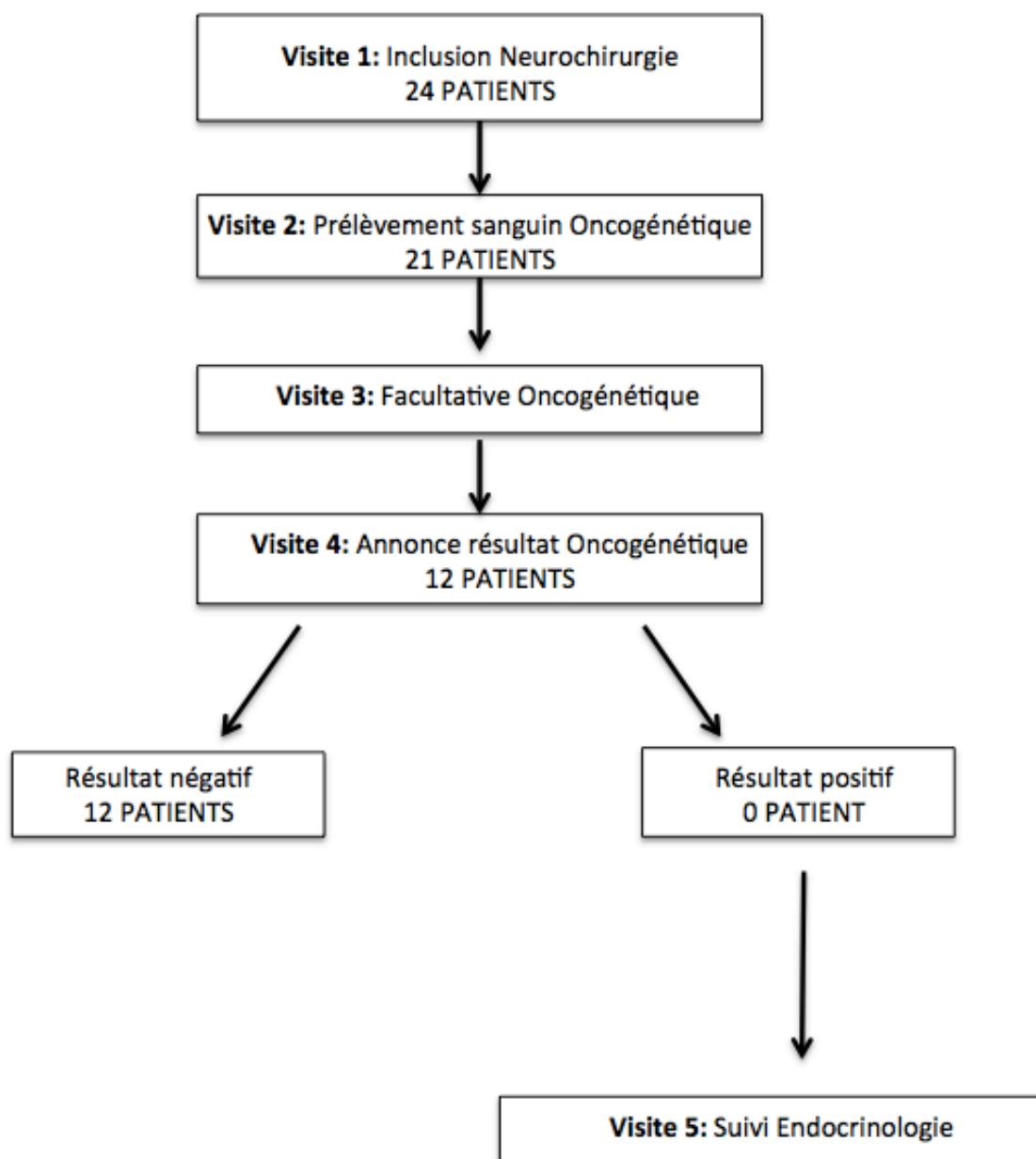
3 patients inclus dans l'étude ne se sont donc pas présentés en consultation d'oncogénétique. Un des patients a invoqué son souhait de consacrer plutôt son temps à sa rééducation neurologique et les deux autres ont été perdus de vue.

Une des patientes s'étant présentée à la **VISITE 2** a refusé le prélèvement génétique en expliquant au médecin du service d'oncogénétique qu'elle ne voulait pas connaître le résultat étant donné son grand âge et en exprimant ses craintes vis à vis de sa famille qu'elle craignait de perturber.

L'analyse d'un prélèvement était toujours en cours au moment de l'analyse statistique, les résultats génétiques étaient donc disponibles pour 19 patients au moment de cette analyse.

Au moment de l'analyse statistique, 12 patients s'étaient présentés à la **VISITE 4** pour recevoir le résultat de ce dépistage.





**Figure 1:** Effectifs de patients ayant réalisé chaque niveau du parcours

<b>Age moyen</b>	54,4 +/- 14,6 ans
<b>Age médian</b>	58,3 ans (min 32,1 ans; max 78,6 ans)
<b>Sexe (H/F)</b>	11/10 (52,4%/47,6%)
<b>Situation familiale (Célibataire/Couple)</b>	4/17 (19%/81%)
<b>Niveau scolaire (Avant bac/ bac et +)</b>	8/13 (38,1%/61,9%)
<b>Nombre moyen d'enfants</b>	2,1 +/- 1,1 enfants
<b>Nombre médian d'enfants</b>	2 enfants (min : 0 enfant ; max : 4 enfants)
<b>Délai moyen entre la chirurgie et la consultation d'annonce du résultat génétique</b>	81,7 +/- 51,2 mois

**Tableau 1** : Caractéristiques générales de la population s'étant présentée à la **VISITE 2** (N=21 patients)

Les patients s'étant présenté à la consultation d'oncogénétique (**VISITE 2**) étaient plutôt des patients âgés (médiane d'âge 58,3 ans). Le sex ratio était équilibré avec 11 hommes pour 10 femmes. Les patients étaient plutôt en couple avec seulement 19% de célibataires, et le niveau scolaire était plutôt élevé avec 61,9% de patients ayant un niveau baccalauréat ou supérieur.

Il s'agissait pour la plupart de patients ayant des enfants avec un nombre d'enfants médian à 2.

La plupart des patients avaient été opérés plusieurs années auparavant avec un délai moyen entre la chirurgie et la **VISITE 4** de 81,7 mois soit environ 6,8 ans.

<b>Score de STAI (de 20 à 80)</b>	
ASTA en ce moment	39,7 +/- 15,3
ASTA en général	42,4 +/- 10,1
<b>Score SF-36 (de 0 à 100)</b>	
Capacités physiques	77,1 +/- 23,3
Vie sociale	68,1 +/- 22,8
Limitations dues à l'activité physique	56,1 +/- 41,4
Limitations dues à l'état émotionnel	50 +/- 41,9
Santé mentale	62,5 +/- 20
Vitalité	47,1 +/- 18,7
Douleurs physiques	64,5 +/- 24,4
Santé perçue	54,5 +/- 22,2
Score composite physique (PCS)	47,2 +/- 9,7
Score composite psychique (MCS)	41,2 +/- 11
<b>Score de Beck (de 0 à 39)</b>	
Score de Beck	3,9 +/- 3,4
<b>Score de PCQ (de 0 à 10)</b>	
Score de PCQ	4,8 +/- 1,8

**Tableau 2** : Moyenne des scores obtenus à la visite 1 chez les patients s'étant présenté également à la visite 2 (N=21 patients)

Les scores établis lors de la **VISITE 1** en vue d'évaluer l'état de base des patients ont révélé que les patients étaient globalement peu anxieux d'une manière générale, (moyenne ASTA en général= 42,4 +/- 10,1) et qu'ils semblaient de plus peu perturbés d'une part par la consultation avec le

neurochirurgien et d'autre part de se retrouver dans ce contexte hospitalier devant un score d'ASTA en ce moment bien inférieur à la moyenne (moyenne ASTA en ce moment= 39,7 +/- 15,3).

Par ailleurs, le score de BECK montrait une très faible prévalence des symptômes dépressifs (moyenne Score de BECK =3,9+/-3,4) et aucun patient ne présentant de syndrome dépressif de forte intensité. Par ailleurs le score PCQ ne rapportait qu'une faible inquiétude de la part des patients (moyenne Score PCQ=4,8 +/- 1,8).

Cependant, les faibles moyennes obtenues aux scores composites physiques et psychiques de qualité de vie (moyenne PCS=47,2 +/- 9,7 ; moyenne MCS=41,2 +/- 11) rendent compte d'une qualité de vie probablement altérée du fait des séquelles physiques liées aux HB et à leur chirurgie.

<b>ASTA en ce moment</b>		
H/F	8,9/13,3	p=0,105
Célibataire/Couple	18,3/9,3	<b>p=0,009*</b>
Avant bac/ bac et +	11,3/10,9	p=0,885
<b>ASTA en général</b>		
H/F	8,6/13,7	p=0,062
Célibataire/Couple	17,4/9,5	<b>p=0,022*</b>
Avant bac/ bac et +	10,3/11,5	p=0,663

<b>BECK</b>		
H/F	9,8/12,4	p=0,337
Célibataire/Couple	15,5/9,9	p=0,103
Avant bac/ bac et +	10,2/11,5	p=0,634

**Tableau 3 :** Influence du sexe, du niveau scolaire et de la situation familiale sur la médiane au score de STAI et de BECK mesurés à la visite 1 chez les patients s'étant présentés également à la visite 2 (N=21 patients).

Lors de la **VISITE 1**, la médiane des scores d'anxiété étaient significativement plus élevés chez les patients célibataires (ASTA en ce moment 18,3, p=0,009\* ; ASTA en général 17,4 ; p=0,022\*).

Les données qualitatives recueillies par la psychologue du service d'oncogénétique à l'occasion de la **VISITE 2** sont disponibles pour 11 des 21 patients s'étant présentés à cette visite. Il apparaît que la plupart des patients n'avaient pas d'inquiétude particulière vis à vis de ce dépistage et semblaient au contraire plutôt sereins. Quand des difficultés étaient évoquées par le patient, on retrouvait fréquemment une souffrance morale en rapport avec une altération des capacités physiques, elle-même en lien avec l'HB du SNC et la chirurgie correspondante.

L'angoisse liée au dépistage semblait, elle, plutôt s'inscrire dans le cadre d'une angoisse générale retrouvée chez des patients présentant des séquelles de leur pathologie initiale.

Du point de vue de la plupart des patients, le dépistage apparaissait plutôt comme une chance, puisqu'il pouvait le cas échéant offrir la possibilité de savoir pourquoi cette HB était apparu et de donner des informations d'une importance majeure pour la santé de leurs proches.

## 2. Résultats concernant les conséquences psychologiques liées à l'attente du résultat

Le délai moyen entre le prélèvement génétique lors de la **VISITE 2** et l'annonce du résultat lors de la **VISITE 4** a été en moyenne de 7,3 +/- 2,9 mois, (médiane 7 mois ; min 2 mois, max ; 11 mois).

Au moment de l'analyse statistique, 12 patients s'étaient présentés à la **VISITE 4**.

Seule une mutation a été retrouvée. Si le séquençage n'avait pas mis en évidence d'anomalie, l'analyse MLPA a retrouvé une grande délétion hétérozygote touchant le gène VHL (exons 1, 2 et 3 et la région promotrice du gène) ainsi que d'autres gènes FANCD2 et C3ORF10 situés à proximité.

Les conséquences psychosociales liées à l'attente du résultat du dépistage génétique ont donc pu être évaluées pour 12 des patients de notre cohorte.

Huit de ces patients ont par ailleurs définitivement terminé l'étude psychosociale en remplissant les questionnaires à domicile.