

Aucun score psychosocial ne s'est aggravé entre la **VISITE 1** et la **VISITE 4** en dépit du fait que les patients ne connaissaient pas le résultat du dépistage génétique.

Le score d'anxiété évaluant l'instant présent était d'une part peu élevé et d'autre part plus bas que lors de la visite d'inclusion (ASTA en ce moment visite 4=33,4 +/- 8,5 et ASTA en ce moment visite 1=35+/-11,04), cependant la différence n'apparaissait pas statistiquement significative (p=0,72).

De manière étonnante l'anxiété générale des patients était diminuée (ASTA en général visite 4=37,8 +/- 10,1 et ASTA en général visite 1=41,1 +/- 8,8) et ce de manière significative (p=0,028*).

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée concernant les symptômes dépressifs (Score de BECK), l'inquiétude (Score PCQ) même si les scores diminuent entre la VISITE 1 et la VISITE 4 (Beck visite 4=3,3+/-2,6 ; Beck visite 1=3,8+/-2,7 ; PCQ 2= 3,8+/-1,1 ; PCQ1= 4,5+/-1,3).

Nous n'avons pas non plus observé de différence significative concernant les scores composites de qualité de vie (Echelle SF-36) entre les deux visites. Cependant, 2 composantes de la qualité de vie se sont améliorées de manière statistiquement significative au terme de la période d'attente du résultat génétique : la vitalité (score Vitalité visite 4=57,9 +/- 21,3 ; score Vitalité visite 1=45,8 +/-16,4 ; p=0,005*) et la santé perçue (score Santé perçue visite 4=67,3 +/- 20,5 ; score de vitalité visite 1=56,1+/-23,4 ; p=0,026*).

Il est important de noter par ailleurs que les femmes avaient significativement un score de STAI en général plus élevé à la **VISITE 4** (p=0,042*) ; médiane pour les hommes 4,7 et pour les femmes 9.

	STAI en ce moment (V4)	STAI en Général (V4)	Beck (V4)	SF-36 PCS (V4)	SF-36 MCS (V4)	PCQ 2 (V4)
STAI en ce moment (V1)	0,570	0,639	0,299	0,070	-0,616	0,351
	p=0,053	p=0,025*	p=0,345	p=0,829	p=0,033*	p=0,263
STAI en Général (V1)	0,481	0,898	0,446	0,123	-0,683	0,422
	p=0,114	p=0,000*	p=0,146	p=0,704	p=0,014*	p=0,172
Beck (V1)	0,491	0,700	0,470	-0,414	-0,722	0,417
	p=0,105	p=0,011*	p=0,123	p=0,181	p=0,008*	p=0,177
SF-36 PCS (V1)	-0,669	-0,203	-0,445	0,483	0,490	-0,558
	p=0,017*	p=0,527	p=0,147	p=0,112	p=0,106	p=0,059
SF-36 MCS (V1)	-0,326	-0,620	-0,343	-0,007	0,615	-0,144
	p=0,301	p=0,032*	p=0,275	p=0,983	p=0,033*	p=0,656
PCQ 1 (V1)	0,320	0,712	0,443	-0,298	-0,740	0,222
	p=0,311	p=0,009*	p=0,149	p=0,346	p=0,006*	p=0,488

Tableau 4 : Etude de la corrélation entre les scores obtenus aux questionnaires entre la **VISITE 1** et la **VISITE 4** (nombre de patients=12)

L'étude de la corrélation entre les scores obtenus par nos 12 patients entre la **VISITE 1** et la **VISITE 4** a montré que le score de STAI en général à la **VISITE 4** était positivement corrélé de manière

significative au score de STAI en ce moment, de STAI en général, de BECK, au PCQ 1 ainsi que négativement au MCS de l'échelle SF-36 obtenus lors de la **VISITE 1**.

Par ailleurs le score MCS de l'échelle SF-36 obtenu lors de la **VISITE 4** est significativement corrélé de manière positive au score MCS de l'échelle SF-36 et de manière négative au score de STAI en ce moment et en général, au score de BECK et au score PCQ1 obtenus lors de la **VISITE 1**.

L'ensemble des questionnaires que nous avons distribués aux patients lors de la **VISITE 1** semble donc informatif vis à vis des scores d'état d'anxiété générale et de qualité de vie psychique qui ont finalement été obtenus à la **VISITE 4**.

Interprétation

Interprétation des résultats et discussion – 4 pages

Selon la littérature, la proportion de patients dépistés positivement pour la maladie de VHL à partir d'une base de données regroupant des patients opérés d'un HB du SNC est attendue entre 20 et 50%. Ce chiffre est cohérent avec la série que nous présentons dans ce travail. Nous retrouvons effectivement une proportion de 30% (9 patients porteurs de mutation sur au total 30 patients testés).

Cependant, la maladie de VHL n'a à ce jour été diagnostiquée que chez un patient grâce à la présente étude. Ce chiffre s'explique par le nombre de patients non inclus en raison d'un dépistage génétique préalable au début de l'étude. Cette proportion de patients déjà dépistés était en effet supérieure à celle à laquelle nous nous attendions avant de débiter l'étude.

Par ailleurs, une grande proportion de patients (50%) n'a pas donné suite à l'envoi de notre courrier. Nous expliquons ce faible taux de réponse par plusieurs raisons. Premièrement, la moyenne d'âge était relativement élevée dans notre cohorte, cet élément étant le marqueur d'une population à risque de comorbidités et donc peu mobilisable pour venir en consultation. De plus, l'HB du SNC et sa chirurgie peuvent laisser des séquelles altérant également cette mobilité.

Enfin, le Service de Neurochirurgie de la Timone étant situé dans un CHU, il draine des patients de toute la région PACA. Une partie des patients qui a été opérée était donc domiciliée à une grande distance, notamment en Corse, et ceci a pu être une raison de renoncement à l'étude.

Au total, parmi les 21 patients s'étant présentés à la première consultation d'oncogénétique (**VISITE 2**), 20 patients ont accepté de se faire prélever à la recherche de la maladie de VHL au terme de cette consultation.

Ce chiffre témoigne d'une part du véritable intérêt que portent les patients vis à vis de la recherche de l'origine de leur pathologie initiale et d'autre part de leur compréhension du bénéfice de la mise en évidence de la maladie de VHL afin de dépister au plus tôt les pathologies graves appartenant à ce syndrome, à la fois chez eux-mêmes et chez leurs apparentés.

La période d'attente du résultat du dépistage ne semble pas détériorer la qualité de vie ni majorer l'anxiété, les symptômes dépressifs ou l'inquiétude des patients testés. Elle améliore paradoxalement et ce de manière significative l'anxiété générale et certains paramètres de la qualité de vie que sont la vitalité et la santé perçue.

Ces éléments auraient pu être expliqués par le fait que nous nous éloignons de la date de diagnostic d'HB et de la chirurgie de celui-ci provoquant une amélioration logique de l'état global de santé des patients.

Cependant, à l'échelle du temps moyen qui s'est écoulé depuis la chirurgie, la période d'attente entre la **VISITE 2** et la **VISITE 4** apparaît très courte (9% de la période entre la chirurgie et la **VISITE 4**).

Une autre hypothèse que nous pourrions avancer pour expliquer cette baisse d'anxiété à la **VISITE 4** pourrait être la présence d'une meilleure connaissance de la part des patients de la structure hospitalière et du personnel hospitalier qui les accueillent. Cependant, nous n'avons pas observé de différence significative pour le paramètre de mesure d'anxiété évaluant l'instant présent entre la **VISITE 1** et la **VISITE 4**.

En effet, c'est le score au STAI en général qui est amélioré de manière significative, témoignant d'une baisse générale de l'anxiété chez nos patients. Entre la **VISITE 1** et la **VISITE 4**, les patients auront vu au total 2 médecins (le neurochirurgien, l'oncogénéticienne), 1 psychologue et 1 assistante de recherche clinique qui auront chacun apporté à la fois information, soutien et écoute auprès du patient. Nous pouvons donc invoquer ce facteur humain dans la baisse du niveau d'anxiété malgré le contexte de dépistage génétique logiquement pourvoyeur de stress.

Il est cependant important de noter que notre analyse statistique compare les scores obtenus entre la **VISITE 1** et la **VISITE 4**, qui n'ont été obtenus à ce jour que pour 12 patients.

Afin de déterminer si l'amélioration des symptômes d'anxiété et de certains paramètres de qualité de vie perdure à plus long terme, il aurait été intéressant de procéder à l'analyse des questionnaires remplis à domicile par les patients. Malheureusement le nombre de questionnaires recueillis (8 questionnaires) a été trop faible pour procéder à l'analyse statistique.

Nous n'avons donc pas pu mesurer le soulagement apporté par le fait de ne pas être atteint d'une pathologie génétique grave et son retentissement sur la qualité de vie.

Les résultats de notre travail procurent également des éléments permettant au personnel soignant de déterminer à quel type de patient être le plus attentif quand on propose un dépistage génétique. En effet, les patients célibataires se présentant à la **VISITE 1** sont significativement plus anxieux à la fois sur le moment présent mais aussi d'une manière générale. Nous pouvons avancer comme hypothèse que le fait de se présenter seul à la consultation et de ne pas bénéficier de soutien au quotidien au domicile majore cette anxiété.

Par ailleurs, ce sont les femmes qui semblent le plus souffrir de la période d'attente entre le prélèvement et la consultation d'annonce. Effectivement, leur médiane au score de STAI à la **VISITE 4** est significativement plus élevée que celle des hommes, ce qui n'était pas le cas à la **VISITE 1**.

D'après les résultats des scores de corrélation présentés dans cette étude, les questionnaires STAI, BECK, SF-36 et PCQ1 apparaissent comme des outils intéressants pour déterminer quels sont les patients les plus sujets à présenter un STAI en général élevé et un score composite psychique bas lors de la consultation d'annonce (**VISITE 4**).

Les résultats de cette étude pourraient ainsi permettre de mieux accompagner les patients les plus fragiles dans cette période d'attente de résultats en leur proposant par exemple des consultations d'oncogénétique et psychologique intermédiaires et en leur demandant de faire appel à leurs ressources notamment en matière de soutien amical et familial.

Par ailleurs, les douleurs invalidantes, comme définies par le questionnaire SF-36, à la **VISITE 1** semblent être un marqueur d'altération significative de la qualité de vie et de souffrance morale à la **VISITE 4** (données non présentées ici).

Il s'agit à notre connaissance de la première étude s'intéressant spécifiquement aux conséquences psychosociales provoquées par le dépistage génétique de la maladie de VHL. Elle procure également des informations sur l'impact d'une approche de reconvoction après développement d'une pathologie initiale.

Actuellement aucun résultat positif pour le dépistage de la maladie de VHL n'a encore été rendu aux patients dans le cadre de cette étude, nous n'avons donc pas pu mesurer les conséquences d'une telle annonce.

L'étude des dossiers cliniques des patients non inclus dans l'étude psychosociale a permis de mettre en évidence que le dépistage génétique de la maladie de VHL était prescrit dans la majorité des cas en présence d'un cas index dans la famille ou devant l'accumulation de pathologies évocatrice du syndrome.

Ceci peut être expliqué par le fait qu'il s'agisse d'une pathologie rare et donc rarement rencontrée par le médecin au cours de sa vie professionnelle et par le fait que les recommandations d'oncologie recommandant le dépistage génétique devant un HB du SNC même en l'absence d'antécédent familiaux datent de 2010.

En conclusion, dans notre étude, nous n'avons pas à ce jour mis en évidence d'impact psychosocial négatif lié à l'attente du résultat du dépistage de la maladie de VHL. Certains paramètres d'anxiété et de qualité de vie semblent paradoxalement améliorés au terme de la période d'attente du résultat génétique.

Une évaluation des niveaux initiaux de qualité de vie, de dépression, d'anxiété et d'inquiétude est cependant intéressante avant la réalisation du dépistage génétique afin de mettre en place des stratégies préventives et d'information médicales adaptées à chaque patient.

Etant donné la découverte constante de nouveaux gènes responsables de cancers, nous pouvons présumer que le rappel pour dépistage génétique de patients diagnostiqués ou traités pour une pathologie considérée jusque-là comme sporadique deviendra de plus en plus fréquent, soulignant l'importance de pouvoir mesurer et prendre en charge les risques psychosociaux liés à ce dépistage.

Ecart observé et justifications

Décrire et justifier les écarts observés par rapport au projet de recherche sélectionné – 2 pages

1) Nombres de patients inclus attendus : 40, Nombre de patients inclus effectivement : 24

Justification :

- Faible taux de réponse au courrier, nous attendions 80% de réponse et ce taux de réponse a en fait été de 50%.
- Taux élevé de patient déjà dépistés préalablement à l'étude : 11 patients qui n'ont donc pas pu être inclus.
- Age élevé des patients et pathologie invalidante (HB) : patients moins enclins à contacter l'hôpital, proportion de patients décédés potentiellement élevée.

2) Proportion de patients mutés attendue 30%, Nombre d'anomalies génétiques effectivement observées : 1/20 patients

Justification :

Si on considère l'ensemble de la cohorte des patients candidats à l'inclusion 9 sur 30 sont porteurs d'une anomalie génétique provoquant la maladie de VHL soit exactement 30%, donc le taux retrouvé est concordant à celui présenté dans la littérature.

Cependant, la quasi-totalité des patients mutés ont en fait été dépistés préalablement à l'étude par le biais d'autres médecins.

Il s'agissait de patients avec d'autres antécédents personnels évocateurs du VHL ou des antécédents familiaux évocateurs du syndrome.

Solutions mises en œuvre

Pour chaque écart identifié ci-dessus, quelles solutions ont été mises en œuvre ? 2 pages

Concernant le faible taux de réponse au courrier, les solutions mise en œuvre ont été les suivantes :

- envoi d'un deuxième courrier
- contact du médecin généraliste par téléphone pour qu'il remette le courrier lui-même au patient.

Communications et publications, valorisation

Merci de lister l'ensemble des actions de valorisation programmées ou réalisées, accompagnées des références et d'une copie des publications (articles, poster, etc.) – 2 pages

- 1) Poster Conséquences Psychosociales du dépistage de la maladie de Von Hippel Lindau chez des patients opérés d'un Hémangioblastome du SNC au colloque SHS & MR d'octobre 2016
- 2) Sujet ayant fait l'objet d'un mémoire de DES d'endocrinologie, diabète, maladies métaboliques, Dr Claire ROCHETTE, en octobre 2015
- 3) Article soumis dans la revue « Familial Cancer »

Intérêt social

Merci de décrire le bénéfice de la recherche pour les malades, la capacité du projet à influencer sur la santé à l'échelle de la population cible et les actions de santé publique envisagées – 2 pages

1) Bénéfices de la recherche pour les malades

Aucune étude à notre connaissance ne s'est intéressée à l'impact du dépistage de la maladie de Von Hippel Lindau chez des patients reconvoqués à partir d'un registre d'une pathologie donnée.

Les bénéfices pour les patients sont multiples. D'une part l'impact psychosocial chez les patients ayant accepté de participer à l'étude a été déterminé comme nul ou très faible. Cet élément est primordial pour encourager le dépistage des patients potentiellement muté VHL d'une part mais plus globalement les patients potentiellement atteints d'une pathologie génétique prédisposant à des tumeurs multiples bénignes et/ou surtout malignes.

D'autre part, en évaluant des outils standardisés comme des autoquestionnaires, cette étude propose de les utiliser afin d'évaluer les patients en plus de la prise en charge psychologique couramment pratiquée.

2) Capacité du projet à influencer sur la santé à l'échelle de la population

En encourageant le dépistage génétique à partir d'une pathologie donnée, cette étude pourrait présenter un impact positif sur la santé à l'échelle de la population.

En effet, il serait possible en dépistant les patients et leurs apparentés le cas échéant, de découvrir des tumeurs malignes à un stade très précoce en améliorant ainsi le pronostic de la maladie et en diminuant la morbidité liée aux traitements de ces tumeurs.

3) Actions de santé publique envisagées

Nous n'envisageons pas d'action de santé publique en lien précisément avec ce projet de recherche.

Il pourrait être cependant envisagé une action auprès des médecins, généralistes notamment, pour les sensibiliser aux cancers pouvant être liés à une pathologie génétique.

Il pourrait être envisagé la création d'un logiciel informatique analysant les antécédents du patient et émettant une alerte pour le médecin si un dépistage génétique devait être envisagé.

Il conviendrait d'intégrer à l'information les coordonnées d'un centre référent d'oncogénétique auprès duquel le patient pourrait prendre un RDV de consultation.

Le médecin généraliste est le praticien de premier recours bien connu du patient et connaissant bien celui-ci ; le parcours du patient pourrait donc être initié par celui-ci.

Suite envisagée

Merci de décrire comment les résultats de la recherche seront mis en œuvre, ainsi que les nouveaux projets qui peuvent découler des résultats obtenus – 2 pages

1) Mise en œuvre des résultats de la recherche

Ce projet de recherche et ses résultats ont permis de sensibiliser les différents acteurs ainsi que les personnes à qui il a été présenté à un aspect peu souvent mis en avant qu'est l'impact psychosocial lié au dépistage génétique d'une pathologie grave.

Nous espérons que les résultats de cette recherche seront publiés dans la littérature médicale afin de toucher un public de praticiens encore plus large.

En pratique courante, les résultats obtenus nous encouragent à proposer le dépistage génétique à partir des registres de patients en mettant en évidence que le risque psychosocial encouru est bien inférieur au bénéfice attendu pour les patients et leurs apparentés

2) Projets découlant des résultats obtenus

Aucun projet découlant des résultats obtenus n'a pour l'instant été mis en place. Cependant, plusieurs idées pourraient être exploitées :

-Etude de l'impact psychologique de la proposition du dépistage génétique de la maladie de VHL du cas index chez les apparentés au premier degré du patient

-Etude de la compliance au dépistage des affections multiples de la maladie de VHL en fonction de l'état psychologique du patient au moment du dépistage génétique

-Retentissement sur la vie professionnelle de l'impact de l'annonce de la maladie de VHL ainsi que sur la vie intrafamiliale : renoncement à un projet de grossesse, recours au DPI...

Apports de la Fondation maladies rares

Merci de décrire comment l'AAP de la Fondation a représenté une innovation dans votre activité de recherche ; Quelle a été la valeur ajoutée de l'accompagnement proposé par l'équipe de la Fondation – 1 page

La fondation maladies rares a eu un rôle primordial dans le développement de ce projet de recherche.

Tout d'abord en s'intéressant au projet et en le sélectionnant, la fondation maladies rares a confirmé l'intérêt scientifique de celui-ci.

Par ailleurs, elle a permis par les différents rapports demandés lors de la sélection du projet de perfectionner le protocole de recherche en encourageant une intense réflexion.

Elle a de plus permis un encadrement légal et éthique de ce projet de recherche ainsi qu'un support logistique et financier déterminant dans sa réalisation.

A chaque étape, les équipes de la fondation maladies rares ont suivi l'avancement des résultats grâce aux rapports intermédiaires qui ont été l'occasion d'analyser les points forts du projet mais également les éléments nécessitant d'être perfectionnés.

Enfin, grâce à la reconnaissance à l'échelle nationale et internationale de la fondation maladies rares, le projet de recherche et ses résultats ont pu être valorisés de façon très satisfaisante.

Budget

Remplir le classeur annexe

Description grand public

Contexte, objectifs, résultats obtenus, intérêt social – 5 pages
--

Contexte et objectifs:

La maladie de Von Hippel-Lindau (VHL) est une maladie génétique due à une mutation du gène VHL. Il s'agit d'une pathologie rare avec une incidence de 1 sur 36 000 naissances.

Le gène VHL est un gène suppresseur de tumeur. La présence d'une mutation dans ce gène va prédisposer au développement de différentes tumeurs dont certaines sont malignes.

La transmission de cette pathologie génétique se fait selon le mode autosomique dominant. C'est-à-dire qu'un patient atteint aura 1 risque sur 2 de transmettre le gène muté et donc la maladie à son enfant.

Les atteintes peuvent concerner des organes très différents : les yeux (hémangioblastome de la rétine), le système nerveux central (hémangioblastome du cervelet, du tronc cérébral ou du cordon médullaire), l'oreille interne (tumeur du sac endolymphatique), les glandes surrénales (phéochromocytome), le système nerveux autonome (paragangliome), le pancréas (kyste, cystadénome, tumeur neuroendocrines), les reins (kyste, carcinome), et les organes génitaux (cystadénome).

Les tumeurs malignes grèvent le pronostic vital car elles sont souvent découvertes à un stade tardif chez des patients non dépistés.

Le dépistage systématique de la mutation VHL chez les sujets atteints d'hémangioblastome du système nerveux central (tumeur bénigne) permet en théorie de diagnostiquer environ 20% de patients mutés et donc de dépister ensuite les autres affections liées au VHL à un stade précoce, puisqu'il s'agit chronologiquement de la 2ème affection survenant au cours du syndrome .

Les recommandations mentionnant qu'il faut rechercher la mutation VHL chez tout patient atteint d'une tumeur évocatrice étant récentes, certains patients pris en charge il y a plusieurs années n'ont pas bénéficié du dépistage.

C'est pourquoi nous avons proposé, dans le cadre de cette étude, un dépistage génétique aux patients qui avaient été opérés d'un hémangioblastome du système nerveux central dans le service de neurochirurgie de la Timone à partir de 1999.

Cependant, ce type de dépistage pose différents problèmes. En effet, si l'annonce d'une maladie potentiellement grave est toujours délicate, il existe dans le cas d'un syndrome génétique un inévitable impact psychosocial lié notamment à la dimension familiale de la maladie.

Jusqu'à ce jour, l'impact psychologique et social lié au dépistage de la maladie de VHL chez des patients susceptibles d'avoir cette anomalie génétique n'a pas encore été évalué.

Le but de cette étude a donc été de déterminer l'impact psychosocial du dépistage génétique de la maladie de VHL chez des patients ayant présenté une des tumeurs caractéristiques de ce syndrome.

Résultats obtenus et intérêt social

L'impact psychosocial a été mesuré à l'aide de différents questionnaires spécifiques évaluant les manifestations d'anxiété (STAI), de dépression (BECK), de qualité de vie (SF-36) et d'inquiétude (PCQ).

Les questionnaires ont été remplis une première fois par le patient à son entrée dans l'étude dans le but d'évaluer son état de base, puis une deuxième fois, avant la consultation d'annonce du résultat du dépistage génétique, afin d'évaluer le vécu de la période d'attente.

Les résultats ont été analysés pour 12 patients, tous ont été finalement dépistés négatifs c'est-à-dire non porteur de la maladie de Von Hippel Lindau.

Le délai moyen entre le prélèvement génétique réalisé sur une prise de sang et le rendu de résultat au patient a été de 7,3 mois.

Aucun score psychosocial ne s'est aggravé au décours de cette période d'attente de résultat.

De manière surprenante, un des paramètres de l'anxiété, « l'anxiété générale » diminuait au terme de la période d'attente alors que les patients ne savaient pas encore qu'ils n'étaient pas atteints par la pathologie.

Parmi les patients de notre cohorte, les patients les plus anxieux étaient les femmes et les patients célibataires.

En conclusion, nous n'avons à ce jour pas mis en évidence d'impact psychosocial négatif liée à l'attente du résultat du dépistage de la maladie de VHL.

Nous retenons donc l'intérêt évident à proposer un dépistage génétique à partir de registres de patients atteint d'une pathologie pouvant s'intégrer dans un syndrome génétique, pour le patient mais aussi pour ses apparentés, et ce sans effet délétère important sur le bien être des patients.

En effet, les avancées de la biologie moléculaire permettent constamment de découvrir de nouveaux gènes de prédisposition au cancer s'intégrant parfois dans un contexte syndromique c'est-à-dire associant plusieurs atteintes pathologiques.

En utilisant un système de reconvocation comme celui présenté dans notre étude, il serait possible de découvrir des tumeurs malignes à un stade très précoce en améliorant ainsi le pronostic de ces patients mais aussi de diminuer la lourdeur des traitements de ces tumeurs.

Une évaluation des niveaux initiaux de qualité de vie, de dépression, d'anxiété et d'inquiétude semble cependant intéressante avant la réalisation du dépistage génétique afin de mettre en place, le cas échéant, des stratégies de soutien personnalisées.