

Evaluation de l'impact psychosocial et de la prise en charge pluridisciplinaire du test génétique prédictif dans les maladies cardiaques héréditaires



Philippe Charron^{1,3} & Marcela Gargiulo^{2,3}

¹Université Versailles-Saint Quentin

²Université Paris Descartes, Institut de Myologie (AIM)

³Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris

Contexte historique de la recherche

- ✓ La fin du XX siècle a été marquée par des découvertes considérables qui ont modifié notre conception même du destin.
- ✓ La découverte de gènes responsables de certaines maladies génétiques, permettent à un individu en bonne santé de savoir s'il est porteur d'un gène responsable de la maladie dont d'autres membres de sa famille sont atteints.
- ✓ Il s'agit de situations cliniques inédites pour les patients, et pour les soignants: elle bouleversent les modèles existants et nous amènent à des interrogations sur ces effets.

Paradoxes du savoir prédictif

- ✓ Preuve moléculaire vs aucun signe sur le champ perceptif
- ✓ Un excès de connaissance par la prédiction vs incertitude sur le début et la gravité de la maladie
- ✓ Le savoir prédictif constitue un savoir traumatique: un traumatisme anticipé
- ✓ Tous les registres de la temporalité se croisent: passé, présent et surtout le futur
- ✓ Il crée une tension entre bien individuel et bien commun

Conséquences du test présymptomatique *en cardiogénétique*

Etre à risque

- Risque subjectif=doute
- Vécu de la maladie familiale
- Organe : il bat, son rythme s'accélère et ralentit au gré de l'effort ou du repos, de l'anxiété ou de la quiétude

Résultat favorable

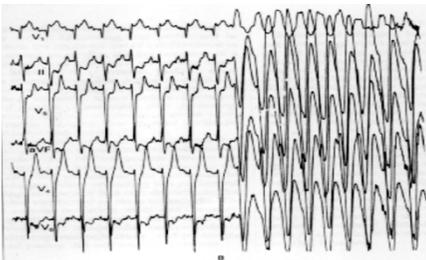
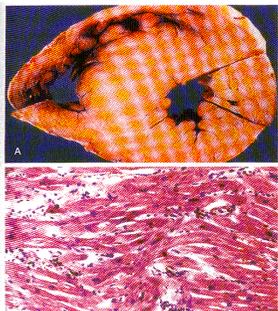
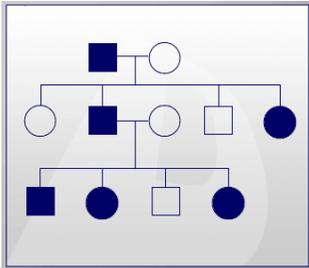
- Disparition des angoisses de mort, nécessité d'assumer de nouveaux choix de vie.
- Décalage entre le risque subjectif et résultat
- Sentiment de culpabilité par rapport aux autres membres de la famille

Résultat défavorable

- Distinguer porteur d'atteint
- Incertitude sur l'âge de début et/ou la sévérité
- Anxiété et angoisses liées à la maladie cardiaque
- Adaptation familiale, sociale et professionnelle à la maladie future

- ✓ Les consultations de médecine prédictive sont destinées à des personnes, singulières, des humains porteurs d'anxiétés et d'espoirs, et dont les besoins médicaux, psychologiques et sociaux doivent pouvoir être individualisés et évalués
- ✓ Médecine personnalisée / Médecine biographique
- ✓ Philosophie de notre recherche: le progrès scientifique doit toujours rimer avec humanité
- ✓ Notre objectif: donner la voix aux patients pour évaluer non seulement leur vécu personnel de l'annonce du résultat du test mais aussi leur avis sur le dispositif de révélation du statut génétique

Les maladies cardiaques héréditaires



Des pathologies diverses:

- Les Cardiomyopathies
(Dilatées, Hypertrophiques, Restrictives, Ventriculaire droites, NCVG...)
- Les Troubles du rythme/troubles de conduction
(syndrome du QT long, syndrome de Brugada, QT court, TVC...)

Une problématique commune:

Prévalence : 1/500 à 1/5000 pour les principales pathologies

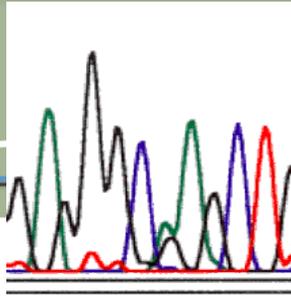
Un risque d'insuffisance cardiaque et/ou de mort subite ++
(1ere cause de MS du sportif < 40 ans; 1ere indication de greffe cardiaque)

Mutations dans de nombreux gènes (sarcomère, desmosome, canaux ioniques...)

Transmission variable, souvent autosomique dominante

Expression cardiaque volontiers retardée ++

Une prise en charge thérapeutique efficace pour prévenir les complications ++
(médicaments, défibrillateur, contre indication du sport)



Essor du test génétique

Heart Rhythm, Vol 8, No 8, August 2011

HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies

This document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA)

Michael J. Ackerman, MD, PhD,¹ Silvia G. Priori, MD, PhD,² Stephan Willems, MD, PhD,³ Charles Berul, MD, FHRS, CCDS,⁴ Ramon Brugada, MD, PhD,⁵ Hugh Calkins, MD, FHRS, CCDS,⁶ A. John Camm, MD, FHRS,⁷ Patrick T. Ellinor, MD, PhD,⁸ Michael Gollob, MD,⁹ Robert Hamilton, MD, CCDS,¹⁰ Ray E. Hershberger, MD,¹¹ Daniel P. Judge, MD,^{6,12} Hervé Le Marec, MD,¹³ William J. McKenna, MD,¹⁴ Eric Schulze-Bahr, MD, PhD,¹⁵ Chris Semsarian, MBBS, PhD,¹⁶ Jeffrey A. Towbin, MD,¹⁷ Hugh Watkins, MD, PhD,¹⁸ Arthur Wilde, MD, PhD,¹⁹ Christian Wolpert, MD,²⁰ Douglas P. Zipes, MD, FHRS²¹



European Heart Journal (2010) 31, 2715–2728
doi:10.1093/eurheartj/ehq271

Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases

Philippe Charron¹, Michael Arad², Eloisa Arbustini³, Cristina Basso⁴, Zofia Bilinska⁵, Perry Elliott⁶, Tiina Helio⁷, Andre Keren⁸, William J. McKenna⁶, Lorenzo Monserrat⁹, Sabine Pankuweit¹⁰, Andreas Perrot¹¹, Claudio Rapezzi¹², Arsen Ristic¹³, Hubert Seggewiss¹⁴, Irene van Langen¹⁵, and Luigi Tavazzi^{16*}

→ Reco classe I pour réalisation de test génétique chez tout patient (cas index)



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehu284

ESC GUIDELINES

2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy

The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC)

Authors/Task Force members: Perry M. Elliott* (Chairperson) (UK) Aris Anastasakis (Greece), Michael A. Borger (Germany), Martin Borggrefe (Germany), Franco Cecchi (Italy), Philippe Charron (France), Albert Alain Hagege (France), Antoine Lafont (France), Giuseppe Limongelli (Italy), Heiko Mahrholdt (Germany), William J. McKenna (UK), Jens Mogensen (Denmark), Petros Nihoyannopoulos (UK), Stefano Nistri (Italy), Petronella G. Pieper (Netherlands), Burkert Pieske (Austria), Claudio Rapezzi (Italy), Frans H. Rutten (Netherlands), Christoph Tillmanns (Germany), Hugh Watkins (UK).



European Heart Journal (2015) 36, 2793–2867
doi:10.1093/eurheartj/ehv316

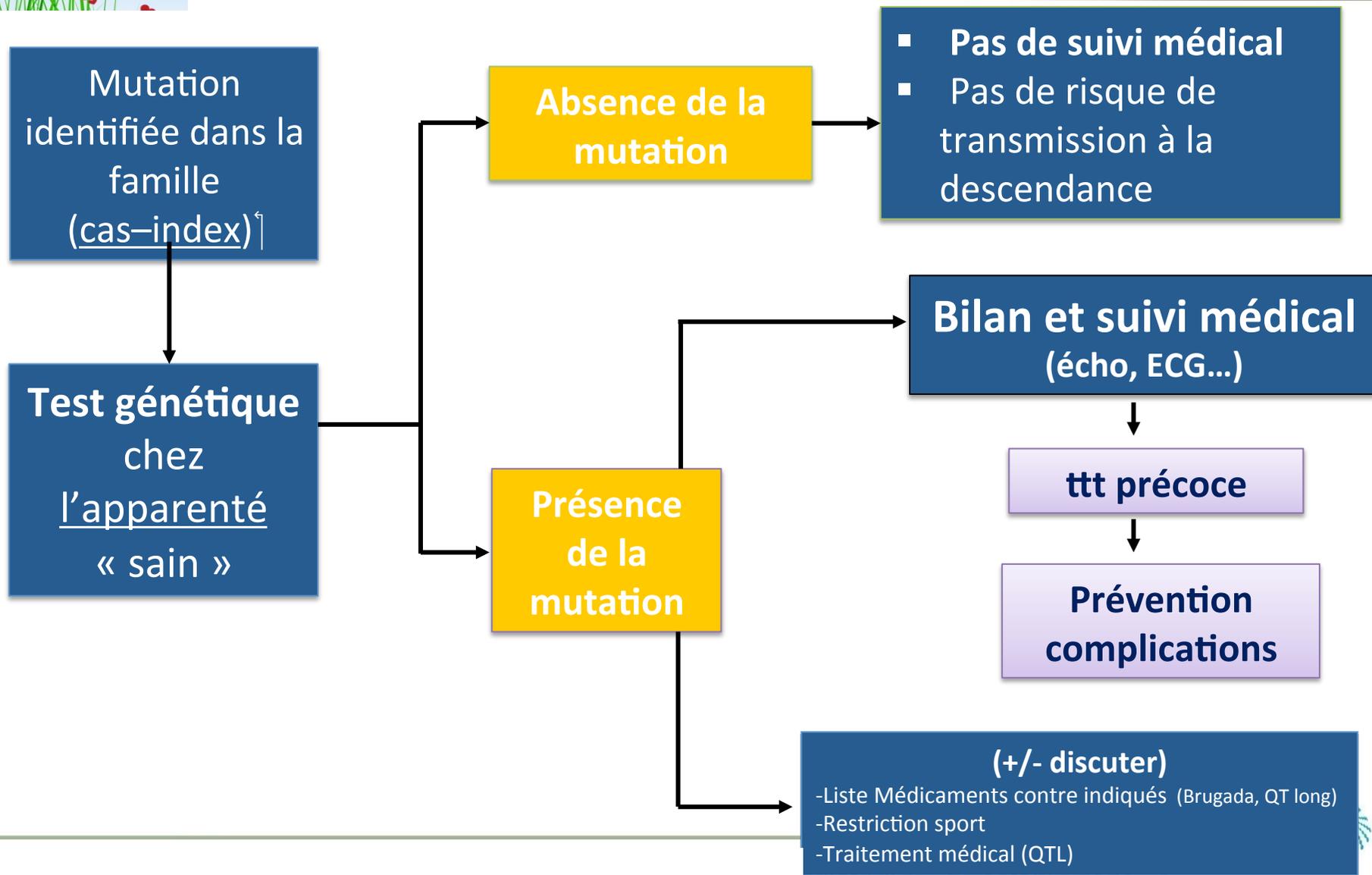
ESC GUIDELINES

2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death

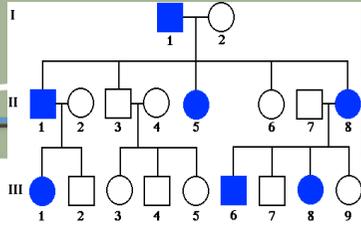
et sociales dans les maladies rares – 28 octobre 2016



Impact médical du test génétique prédictif



Les acteurs de la problématique



Le consultant

Le soignant

Le test génétique

La famille

La société

Des enjeux variés

- Médicaux
- Légaux
- Social / Professionnel
 - Prêt (banque) & assurances
 - Sport/profession
- Psychologiques
 - Projection dans le futur (ex Projet enfant)
 - Filiation, fratrie
- Ethiques
 - Conflits entre principes / personnes / société

Organisation de la consultation / accompagnement

Consultation de génétique prédictive au CHU Pitié Salpêtrière



Etape 1 : **Information** (3 Cs: cardiologue, généticien, psychologue)

Etape 2 : **Délai de réflexion** avant décision du test génétique



Arrêt procédure
(temporaire ou définitif)

Etape 3 : **Prélèvement sanguin** et analyse moléculaire

Etape 4 : **Annonce du résultat**

Etape 5 : **Suivi** (évaluation de l'impact psychologique,
et bilan cardiaque régulier si test génétique positif)

J Med Genet, 2002;39:741-746

P. Charron, D. Héron, M. Gargiulo, M-L Babonneau, A. Mallet, J. Feingold.

Etude préliminaire de l'impact psychologique

Population:

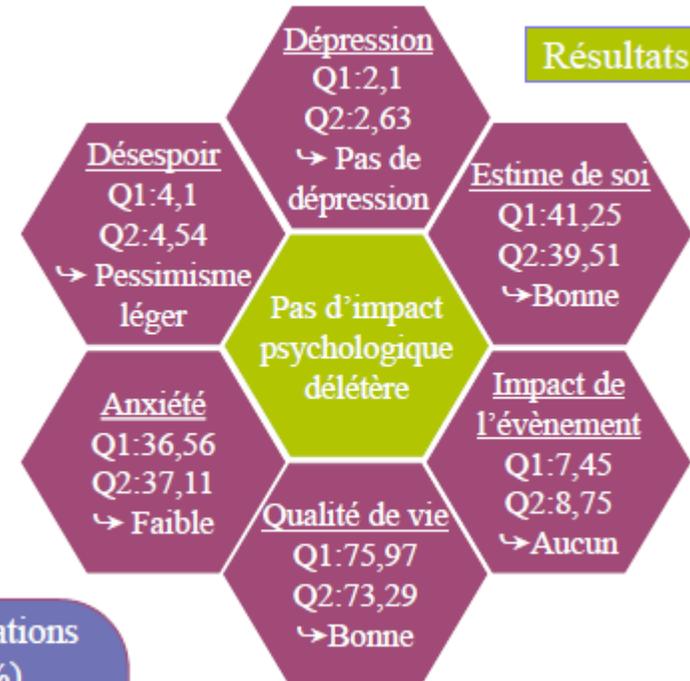
81 apparentés adultes venant pour test prédictif
(âge moyen 39 ans, 46 H, 35 F)

Familles avec cardiomyopathies

Q1 rempli par 66 personnes, Q2 par 38 personnes

Etude monocentrique (Pitié)

- Les consultants viennent pour : faire le test (77%); obtenir des informations sur la maladie (60%); obtenir des informations sur le test génétique(39%)
- La pluridisciplinarité (globalement) leur a paru utile (97%) et rassurante (80%)
- Cardiologue, Conseiller en Génétique, Psychologue leur ont paru chacun utiles et rassurants (cardio: 94,6%-88,2%; cg: 92,1%-85,3%; psy: 74,2%-67,7%)
- La consultation psy leur a servi à anticiper les conséquences du résultat (72,7%)
- Le délai de réflexion : 61% le considère « plutôt inutile » ou « inutile » mais 38% le considère tout de même « rassurant »



Mallet A et al,
Assises Génétique 2013

Étude PREDICT

**Test génétique prédictif
dans les maladies cardiaques héréditaires :
Evaluation de l'impact psycho-social
et de la prise en charge pluridisciplinaire**

Coordination: Centre de référence
pour les maladies cardiaques héréditaires, Paris

Financement: Fondation Maladies Rares

Réunion de mise en place du 04/02/2016

Objectifs

❑ Objectif principal :

- ✓ Evaluer l'impact psychologique et socio-professionnel de la révélation du statut génétique sur les personnes à risque de développer une maladie cardiaque héréditaire et qui ont réalisé, ou qui vont réaliser, un test génétique prédictif

❑ Objectif secondaire :

- ✓ Recenser les modalités d'organisation des consultations de test prédictif des centres investigateurs (*consultation pré-test et post-test, présence ou pas du cardiologue, présence ou pas du psychologue, délai de réflexion ou pas avant le prélèvement sanguin*) et d'évaluer l'influence de cette organisation médicale sur l'impact psychologique et socio-professionnel des consultants

Le projet concerne des apparentés adultes réalisant, ou ayant réalisé, un test génétique prédictif dans le cadre de maladies cardiaques héréditaires.

Déroulement général de l'étude PREDICT

- Financement: **FONDATION MALADIES RARES**
- Accords: **CPP** (19/02/15), **CCTIRS** (16/09/15), **CNIL** (accord reçu 20/01/2016)
- Gestionnaire: **INSERM**

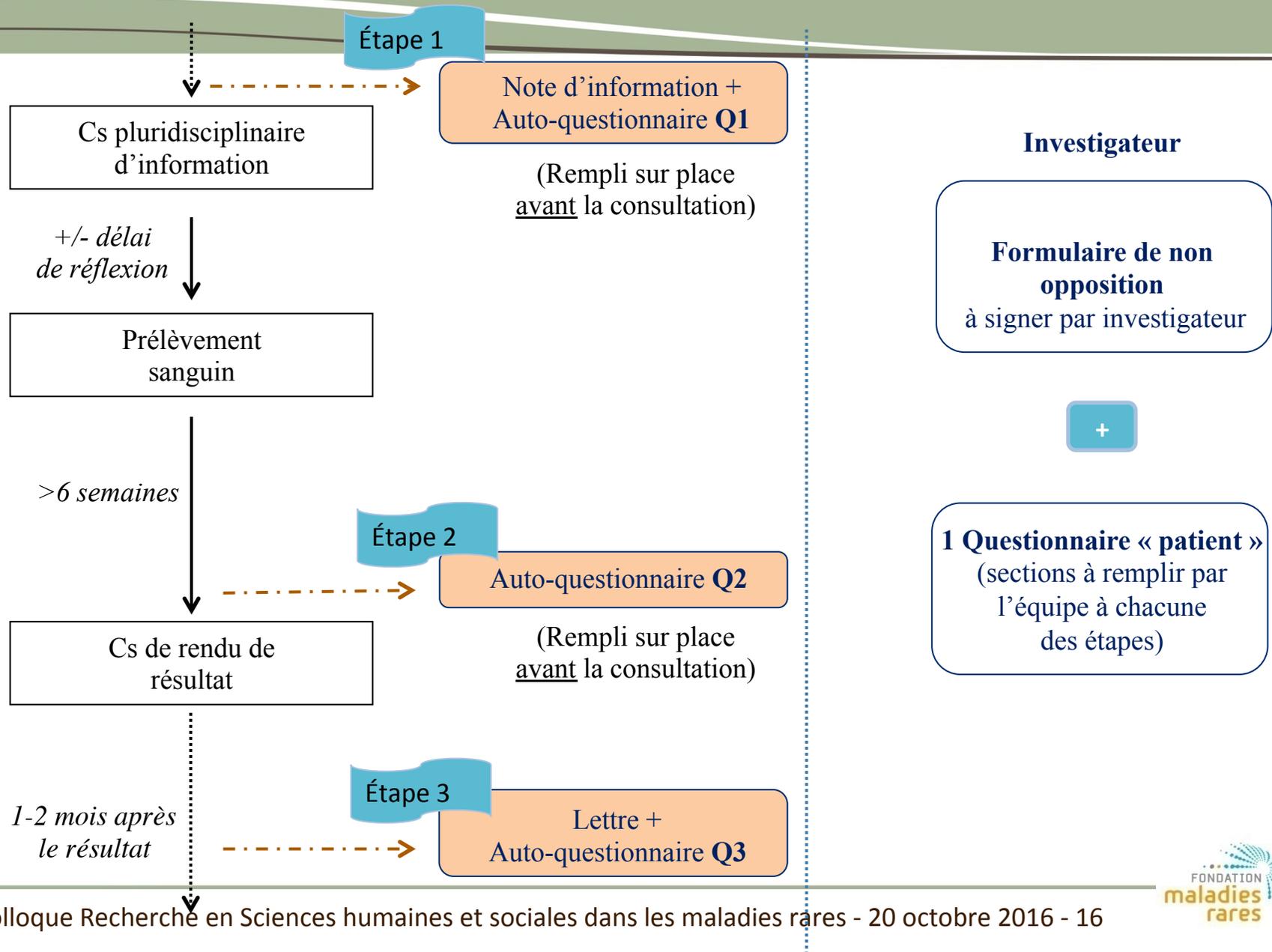
- Coordonnateur : Ph. Charron / Centre de référence pour les maladies cardiaques héréditaires (Paris)
- Méthodologie: **multicentrique, inclusion d'une série de cas consécutifs**
 - Etude prospective
 - Etude rétrospective
 - Entretiens semi-structurés (à Paris)
 - Recensement des modalités d'organisation des consultations de génétique dans chaque centre

- Durée totale : **24 mois (dont inclusions sur 12 mois)**
- Nombre de centres: **tous les centres de compétence « volontaires » (rétrospectif) et divers centres pré-sélectionnés (prospectif)**
- Nombre de patients à inclure: **100 à 150 sujets (étude prospective) + 400 (étude rétrospective)**

Dimensions explorées dans les questionnaires *prospectifs et rétrospectifs*

- ✓ Connaissances de la maladie (*symptômes, complications, mode de transmission*)
- ✓ Perception du risque
- ✓ Motivations pour faire le test
- ✓ Anticipation des conséquences du résultat *sur la vie future*
- ✓ Modalités de la prise de décision *vis-à-vis du test*
- ✓ Délai de réflexion avant le test
- ✓ Information aux autres membres de la famille *sur le test et son résultat*
- ✓ Impact du résultat du test sur
 - ✓ les relations familiales (couple, fratrie, projet d'enfant)
 - ✓ la vie sociale (projets, activité sportive)
 - ✓ professionnelle (projets, changement activité)
 - ✓ l'anxiété: échelles STAI (trait et état); échelle IES (impact d'évènement)
- ✓ Vécu du dispositif de la consultation (*utilité, expertise, écoute, temporalité, anticipation*)

Déroulement de l'étude prospective



Déroulement de l'étude rétrospective

Etude rétrospective

Investigateur

Listing des consultants ayant réalisé un test génétique prédictif et venus prendre connaissance de leur résultat entre 2000 et 2015

Potentiellement
incluables

Listing des consultants
potentiellement incluables,
pré-inclus et inclus

+

*Contact direct préconisé
mais non obligatoire*

Envoi de l'**auto-questionnaire** accompagné de sa **note d'information** au domicile du consultant

Pré-inclus

**Formulaire de non
opposition**
à signer par investigateur

+

Retour du questionnaire

Remplissage de la fiche des patients inclus après retour du questionnaire

Inclus

1 Questionnaire « patient »
(à remplir par l'équipe à partir
des données du dossier)

Etat du recrutement au 30 sept 2016



Centre de
Référence
des Maladies
Cardiaques
Héritaires

Etude PREDICT - Newsletter n° 2 - 10/10/2016



Test génétique prédictif dans les maladies cardiaques héréditaires : évaluation de l'impact psycho-social et de la prise en charge pluridisciplinaire

Avec le soutien de la Fondation Maladies Rares

- ✓ 22 centres ouverts en France (*dont 12 centres actifs*) en février 2016
- ✓ Etude prospective: N = 213 apparentés inclus *au 30 sept 2016*
- ✓ Etude rétrospective: N = 91 apparentés inclus *au 30 sept 2016*

Perspectives

- ✓ Les résultats apporteront des éléments innovants et déterminants sur la pratique du test génétique prédictif dans les maladies cardiaques héréditaires en France et son impact psychosocial.
- ✓ Les enseignements seront tirés afin de réviser les modalités d'accompagnement et de réalisation des consultations de génétique prédictive dans les maladies cardiaques héréditaires, avec la définition de nouvelles modalités optimales qui seront proposées aux centres français afin d'harmoniser les pratiques et le parcours de soin en France.

Remerciements



www.cardiogen.aphp.fr

□ Centre de référence Paris:

M^{me} Angélique CURJOL (chef de projet)

M^r Amine BEKEHCHI (ARC)

Mme Céline BORDET (Conseillère en génétique)

Mme Stéphanie STARACI
(psychologue clinicienne)

Pr. Philippe CHARRON (Investigateur principal)

□ Gestionnaire: Inserm U1166

Mme Nathalie Abiola

□ Laboratoire de psychologie clinique:

Marcela GARGIULO (MCU, psychologue clinicienne)

□ Unité de Biostatistiques:

Dr Sophie TEZENAS du MONTCEL
(statisticienne)

□ Les 22 centres investigateurs

□ Les consultants

□ Les associations de patients (*Ligue contre la cardiomyopathie, AMRYC*)

Sincères remerciements à la Fondation maladies rares !