

Impact cognitif, émotionnel et comportemental d'un résultat BRCA1/2 incertain : revue de la littérature

Cognitive, emotional and behavioral impact of an uncertain outcome after study of BRCA1/2: review of the literature

Débora Leblond^{1,2}, Anne Brédart^{1,2}, Sylvie Dolbeault^{1,3,4}, Antoine De Pauw⁵, Dominique Stoppa Lyonnet⁵, Cécile Flahault^{1,2}, Serge Sultan²

¹ Institut Curie, unité de psycho-oncologie, département interdisciplinaire de soins de support pour le patient en oncologie, Paris, F-75248, France

² Université Paris-Descartes, Institut de psychologie, LPPS EA 4057, Boulogne-Billancourt, F-92 774, France
<anne.bredart@curie.net>

³ Inserm, U669, Paris, F-75679, France

⁴ Université Paris-Sud, Université Paris-Descartes, UMR-S0669, Paris, F-75005, France

⁵ Faculté de médecine, Université Paris-Descartes, F-75270, France

Article reçu le 12 mai 2010,
accepté le 21 octobre 2010
Tirés à part : A. Brédart

Pour citer cet article : Leblond D, Brédart A, Dolbeault S, De Pauw A, Stoppa Lyonnet D, Flahault C, Sultan S. Impact cognitif, émotionnel et comportemental d'un résultat BRCA1/2 incertain : revue de la littérature. *Bull Cancer* 2011 ; 98 : 184-198.

doi : 10.1684/bdc.2011.1309.

Résumé. Contexte. Les avancées récentes de l'oncogénétique ont permis le développement de tests de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire. Lorsqu'aucune mutation délétère n'a pu être identifiée sur les gènes *BRCA1* ou *2*, le cas index (première personne testée dans une famille à risque génétique) se voit remettre un résultat incertain : négatif non contributif ou détection d'un variant génétique de signification clinique inconnue. De la mise en évidence de ce type de résultat a découlé l'étude de leur impact psychologique chez les femmes concernées. **Objectif.** L'objet de cet article est de synthétiser les résultats des études portant sur l'impact de la remise d'un résultat génétique *BRCA1/2* incertain sur les réactions émotionnelles (détresse générale ou spécifique au cancer), cognitives (perception du risque) et comportementales (décisions de prise en charge médicale) des consultantes. Il s'agit également de déterminer les facteurs notamment liés à l'histoire médicale personnelle ou familiale pouvant modifier cet impact. **Méthodologie.** Une revue de littérature a été menée à partir d'une recherche par mots-clés sur les bases de données PubMed et PsycINFO (*breast**, *BRCA**, *genetic**, *familial*, *mutation*, *heredit**) croisés avec des termes liés à l'impact psychologique et au statut de mutation. Les articles retenus sont des études quantitatives centrées sur l'impact psychologique du résultat incertain de test génétique, comparé à l'impact consécutif au résultat positif ou négatif du test ciblé, ou encore au refus du test.

Abstract. Background. Recent advances in oncogenetics have enabled the development of tests for predisposition to breast and ovarian cancers. Where no mutation has been identified in the *BRCA1* or *2* genes, the proband (first person tested in a family with a genetic risk) can receive an uncertain outcome: negative inconclusive or identification of a variant of unknown clinical significance. From the demonstration of such outcomes, their psychological impact has been studied among women concerned. **Objective.** The purpose of this article is to summarize the results of studies about the impact of delivering an uncertain *BRCA1/2* genetic result on emotional (general or cancer specific distress), cognitive (perception of risk) and behavioral (decisions of medical care) reactions of consultants. It is also to identify factors particularly associated with personal or familial medical history that may alter this impact. **Methodology.** A literature review was conducted from a key word search on the databases PsycINFO and PubMed (*breast**, *BRCA**, *genetic**, *familial*, *mutation*, *heredit**) crossed with terms related to the psychological impact and mutation status. Included papers are quantitative studies focused on the psychological impact of the uncertain genetic test result, compared to the impact resulting from positive or true negative result, or from test refusal.

Résultats. Les résultats des huit articles sélectionnés suggèrent de manière générale une moindre détresse émotionnelle et une perception du risque, de prédisposition ou de développer un cancer, moins élevée face au résultat génétique incertain par rapport au résultat positif. Les intentions de surveillance mammaire restent optimales, indiquant l'absence de « fausse réassurance », tandis que la demande de chirurgie prophylactique apparaît comme moins fréquente. Néanmoins, des facteurs de risque de réactions psychologiques inadaptées peuvent être mis en évidence tels qu'une détresse clinique préexistant au test, une histoire personnelle de cancer ou de nombreux antécédents familiaux de cancer. **Conclusion.** Les données actuelles semblent indiquer des réactions psychologiques adaptées à la signification clinique du résultat incertain de test génétique. Ces conclusions restent préliminaires compte tenu du nombre restreint d'études réalisées et de leur limitation à des populations aux caractéristiques socioculturelles spécifiques. ▲

Mots clés : cancer du sein, test de prédisposition génétique, impact psychologique, perception du risque, détresse émotionnelle, comportements de santé

Results. The results of the eight selected articles generally suggest a less emotional distress and a lower perceived risk of predisposition or to develop cancer facing uncertain genetic result compared to positive result. Intentions of breast cancer surveillance are optimal, indicating the absence of “false reassurance”, while demand for prophylactic surgery appears to be less frequent. Nevertheless risk factors of inappropriate psychological reactions may be highlighted as pretest clinical distress, a personal cancer history or multiple family history of cancer. **Conclusion.** Current data suggest psychological reactions adapted to the clinical significance of uncertain genetic test results. These findings are preliminary given the small number of studies and their restriction to populations with similar socio-cultural characteristics. ▲

Key words: breast cancer, testing for genetic predisposition, psychological impact, risk perception, emotional distress, health behaviors

Introduction

Problématique oncogénétique

La recherche en oncogénétique des deux dernières décennies a permis d'identifier des mutations génétiques constitutionnelles délétères prédisposant à certains types de cancer. Dans le contexte de surveillance des cancers du sein et de l'ovaire, deux gènes de prédisposition ont été identifiés, les gènes *BRCA1* et *BRCA2* (abréviation pour *BR*east *C*ancer), respectivement localisés sur les chromosomes 17 [1] et 13 [2]. Chaque individu est porteur de ces deux gènes. Dans leur version non mutée, ils ont un rôle majeur dans la réparation de certaines altérations de l'ADN et, par là, un effet antitumoral. En revanche, lorsqu'ils sont mutés, ces gènes sont responsables d'une augmentation majeure du risque tumoral chez la femme.

Selon les résultats d'une méta-analyse récente, la présence d'une mutation délétère du gène *BRCA1* confère un risque cumulé à 70 ans de 55 % (50 à 59 %) de développer un cancer du sein et de 39 % (34 à 45 %) de développer un cancer de l'ovaire. En cas de mutation du gène *BRCA2*, le risque de cancer du sein est de 47 % (42 à 51 %), le risque de cancer de l'ovaire est de 17 % (13 à 21 %) [3]. Rappelons que les mutations

BRCA1/2 expliquent moins de 5 % de tous les cas de cancer du sein et moins de 10 % des cancers de l'ovaire [4]. On estime qu'environ une personne sur 500 dans la population générale est porteuse d'une mutation de l'un de ces deux gènes ; mutation qui se transmet selon un mode autosomique dominant, pouvant donner lieu à l'émergence d'une culpabilité liée à la transmission : une mère ou un père porteur a un risque de 50 % de la transmettre à chacun de ses enfants. L'identification de ces altérations génétiques a mené au développement de tests génétiques, permettant d'identifier des familles dans lesquelles se transmettent des mutations des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* et ainsi de dissocier les individus porteurs, à risque significativement plus élevé de cancer du sein et de l'ovaire, des individus non porteurs du facteur de prédisposition génétique. C'est dans ce contexte que des consultations d'oncogénétique ont vu le jour dans un certain nombre de centres de cancérologie. La rencontre avec l'équipe d'oncogénétique est l'occasion de préciser l'indication à la réalisation d'un test, d'en considérer les enjeux et les conséquences. Cette consultation permet d'informer les consultantes sur leur risque individuel et celui de leurs proches ; d'aborder les différentes options existantes en termes de dépistage ou de prévention ; et de les informer de leur rôle de « messenger » auprès

des autres membres de la famille, dans la transmission de l'information relative à la démarche génétique [5]. Bien qu'il s'agisse d'une démarche initiée à la demande du proposant, première personne de la famille qui se rend à la consultation d'oncogénétique, les informations apportées seront de nature personnelle aussi bien que familiale, puisqu'elles concernent aussi les apparentés de la consultante (descendants, collatéraux, ascendants).

L'analyse génétique est réalisée en premier lieu chez la personne de la famille qui a la plus forte probabilité d'être porteuse du facteur de prédisposition génétique, dénommée « cas index ». Après avoir établi l'arbre généalogique et recensé les différents cas de cancer dans la famille, l'oncogénéticien détermine le cas index, chez qui l'exploration génétique doit être initiée. Une première étude des gènes *BRCA1* et *BRCA2* requiert plusieurs mois, sous-tendue par l'analyse de l'ensemble des deux gènes. Le délai d'obtention des résultats d'une « étude cas index » est lié à la grande diversité des mutations réparties sur deux gènes de grande taille, qui rend nécessaire leur analyse *in extenso*. Elle est également liée à l'importance de la liste d'attente, variable cependant d'un laboratoire à l'autre. Ainsi, les résultats sont obtenus dans un délai de trois à neuf mois selon les laboratoires.

Trois types de résultats peuvent être remis. Un résultat positif, retrouvé dans plus de 10 % des cas testés, signe l'identification d'une mutation sur l'un des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, qualifiée de causale ou délétère ; et permet alors de proposer un test ciblé aux apparentés sur cette mutation particulière. Mais deux autres situations sont possibles, qui correspondent à la notion de résultat incertain. Il peut s'agir, en outre, d'un résultat positif incertain, c'est-à-dire de l'identification d'une variation génétique – ou « variant de signification inconnue » – dont on ne connaît pas les effets au niveau de la fonction protéique et par-là du risque de développer un cancer. Un UV est identifié dans environ 10 % des cas¹. Il peut enfin s'agir d'un résultat négatif incertain, dans ce cas dénommé « non informatif » ou « non contributif », parce qu'aucune anomalie ou variation du gène *BRCA1* ou *BRCA2* n'a été identifiée. Le résultat négatif non contributif représente près de 80 % des résultats de test *BRCA1/2* et ne permet pas d'exclure l'hypothèse d'une prédisposition génétique

dans la famille, en particulier dans les formes familiales réunissant un grand nombre de cas de cancer du sein et/ou de l'ovaire. Il peut notamment s'agir d'une mutation sur un gène encore inconnu ou non testé, ou encore d'une mutation *BRCA1/2* restée non détectée [6], les méthodes actuelles d'analyse génétique ne permettant pas de détecter l'ensemble des mutations.

Dans le cas où la première analyse génétique effectuée dans la famille a permis d'identifier une mutation, il est ensuite possible de proposer aux apparentés du sujet testé de réaliser un test ciblé sur cette anomalie. Les résultats de ce test sont obtenus beaucoup plus rapidement (en quelques semaines) et peuvent prendre deux formes. Un résultat négatif du test ciblé indique clairement l'absence du facteur de prédisposition précédemment identifié dans la famille et permet de rassurer l'apparentée, dont le niveau de risque de cancer du sein revient à celui de la population générale, de l'ordre de 12 % sur la vie. À l'inverse, un résultat positif indique la présence de la mutation familiale et fait alors considérer la personne testée comme à très haut risque de cancer du sein et de l'ovaire [4].

Les individus qui reçoivent un résultat de test génétique positif (le cas index ou les apparentés testés), sont invités à s'engager dans un programme de surveillance clinique et de dépistage des cancers du sein et de l'ovaire, adapté à leur niveau élevé de risque². Il peut en être de même dans de nombreux cas variants ou négatifs « non contributifs » (chez le cas index), lorsque l'histoire familiale est très évocatrice d'une prédisposition génétique. Ce programme consiste en la réalisation d'exams à intervalles réguliers, tels que la palpation mammaire, la mammographie, l'échographie auxquels s'ajoute l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Pour les femmes porteuses d'une mutation et/ou les femmes ayant une espérance de vie élevée et un risque important d'être atteinte d'un cancer malgré un résultat négatif « non contributifs » ou variant (supérieur à 20 % pour le cancer du sein et à 2 à 3 % pour le cancer de l'ovaire), l'option de la mastectomie et/ou de l'annexectomie prophylactique (ovaires et trompes) pourra être présentée, voire recommandée pour l'annexectomie (généralement à partir de 40 ans) [7]. Dans le cas d'un résultat incertain, les

¹ Lidereau, base française des mutations *BRCA1/2*, non publié.

² <http://www.e-cancer.fr/soins/prises-en-charge-specifiques/oncogenetique>.

recommandations de chirurgie prophylactique seront principalement fonction de l'histoire personnelle et familiale de cancer. De plus, on observe, face à la préconisation du recours à ces gestes préventifs, une diversité dans les attitudes adoptées par les oncogénéticiens confrontés à la difficulté de l'estimation des risques tumoraux. Le type de résultat génétique reçu apparaît néanmoins décisif en termes de prise en charge médicale adoptée.

Impact psychologique

La mise à disposition de ces tests génétiques a suscité de nombreuses interrogations quant aux enjeux psychologiques susceptibles d'émerger. Un foisonnement de recherches empiriques jalonne l'évolution des découvertes médicales dans ce domaine. Cependant, leurs conclusions se cantonnent souvent à un cadre de recherche et ne peuvent donc être appliquées directement à la pratique clinique [8].

Or le fait d'appartenir à une famille dont l'histoire est marquée par le cancer, ou encore d'avoir à demander ou à fournir des informations de nature génétique à ses apparentés, peut avoir des conséquences psychologiques, tant en termes de compréhension des informations fournies que sur le versant du retentissement émotionnel. Ce d'autant que la démarche de sollicitation d'un test en oncogénétique apparaît comme principalement liée à des facteurs psychologiques, tels que la peur du cancer [9].

Intéressons-nous d'abord à l'impact émotionnel de la démarche. Celui-ci peut représenter un facteur déterminant de la modalité de prise de décision, que ce soit dans le cadre de la demande d'une consultation d'oncogénétique ou d'un test génétique, le choix d'une surveillance médicale ou celui d'une chirurgie prophylactique. Un certain nombre d'outils d'évaluation sont aujourd'hui à notre disposition pour mesurer l'impact du recours au conseil génétique [10]. La détresse émotionnelle est appréhendée à travers ses manifestations, d'intensité variable, liées de manière spécifique ou non au cancer. À cet effet, nous disposons d'outils standardisés généraux portant sur l'observation d'éléments psychopathologiques (*Symptom Checklist-90 Revised* [SCL-90] ; Derogatis, 1983) [42], de réactions de stress (*Impact of Event Scale* [IES] ; Horowitz, 1979) [43], de symptômes anxieux (*State Trait Anxiety Inventory* [STAI] ; Spielberger, 1979) [44], ou anxiodépressifs spécifiques au contexte somatique (*Hospital Anxiety*

and Depression Scale [HADS] ; Zigmond et Snaith, 1983) [45]. De plus, certains outils d'évaluation de la détresse spécifique au cancer (*Distress Thermometer* [DT] *National Comprehensive Cancer Network* [NCCN] ; Holland, 1999) [46] ou des préoccupations relatives au cancer (*Cancer Worry Scale* ; Lerman et Schwartz, 1993) [47], permettent une investigation plus précise de la population étudiée. Les outils standardisés possèdent des scores seuils permettant de déterminer un état de détresse clinique significative ou limite. Selon ces outils et en fonction des scores seuils établis, des taux de prévalence de détresse psychologiques allant de 27 [11] à 43 % [12] ont été mis en évidence dans la population des femmes à risque.

Diverses hypothèses cliniques peuvent être mises en avant pour comprendre ce taux élevé de détresse. Les individus qui recourent à une consultation d'oncogénétique sont souvent marqués par une histoire familiale comportant de nombreux cas de cancer et/ou de décès par cancer, susceptibles de produire des réactions de deuils non résolus, voire d'évoluer vers des troubles post-traumatiques. Ces éléments psychopathologiques pourraient contribuer à expliquer l'intensité des réactions émotionnelles observées [13].

Si l'on se penche à présent sur l'impact cognitif, on constate que l'histoire familiale influence la manière dont l'individu perçoit son risque de développer un cancer ou d'être porteur d'une prédisposition génétique. Il s'avère qu'une majorité de femmes surestiment leur risque de développer un cancer, en comparaison avec l'estimation faite par les professionnels, et que cette perception est difficilement modifiable par le conseil génétique [13-15]. Or, cette perception du risque constitue un facteur primordial de la démarche génétique puisqu'elle exprime le degré de vulnérabilité perçue. La notion de risque se réfère, d'une part, au risque objectif établi par l'expert en génétique ; d'autre part, au risque subjectif estimé par l'individu concerné. Le risque objectif est évalué soit de manière empirique à partir de l'arbre généalogique et des antécédents de cancer, soit calculé à partir de modèles mathématiques dérivés d'études épidémiologiques qui en proposent une estimation chiffrée (Gail, BRCAPRO, IBIS ou BOADICEA, par exemple) [16]. Le risque subjectif est estimé, voire chiffré par la consultante en amont ou au décours du conseil génétique, et semble intrinsèquement lié à la perception qu'il a de sa vulnérabilité [17]. La perception du risque peut être mesurée

de manière absolue ou comparative, sous forme verbale ou numérique, en termes de pourcentages ou de ratios [14]. La communication des risques génétiques constitue un processus complexe basé sur des informations probabilistes et sur la notion d'incertitude quant au risque réel de développer un cancer et aux moyens à mettre en œuvre pour s'en prémunir. Cette complexité est difficile à gérer, pour la consultante comme pour les professionnels de santé [18]. De plus, la détresse émotionnelle est susceptible de conditionner la manière dont la consultante intègre les informations au niveau cognitif, en venant compliquer à la fois sa compréhension des informations et le processus de prise de décision [15].

D'une manière générale, la communication d'un résultat de test positif ne semble pas engendrer de réaction psychopathologique majeure. Néanmoins, ce résultat s'associe à une détresse psychologique supérieure en cas d'identification d'une mutation lorsque le sujet est confronté à une expérience personnelle récente de cancer, comparée à ceux dont l'expérience du cancer est plus lointaine [9]. L'évolution du niveau de détresse à long terme est moins bien établie [8]. Une étude récente conclue à une augmentation de l'anxiété et de la dépression au cours des cinq ans qui suivent la remise du résultat ; mais ce résultat doit probablement être mis en lien avec l'expérience du recours à une chirurgie prophylactique durant cette période [19].

Une analyse de la littérature menée par van Oostrom et al. [20] a identifié des profils de personnes vulnérables pour lesquelles un accompagnement psychologique devait être conseillé. Leurs caractéristiques sont les suivantes :

- présence d'un niveau de détresse prétest élevé ;
- présence d'un deuil compliqué ;
- nombre élevé de proches du premier degré touchés par un cancer ;
- forte connotation émotionnelle des représentations de la maladie, attitude de *coping* (ressources mises en œuvre pour faire face à un événement stressant ;
- modalités de « faire face » passif ou évitant (recherche de distractions) ;
- âge inférieur à 13 ans au moment du diagnostic de cancer chez un parent ;
- mode de communication intrafamiliale moins ouvert au sujet du cancer ;
- relation moins différenciée à la mère ;
- moindre soutien du conjoint.

Qu'en est-il de l'impact du résultat du test génétique sur la prise en charge médicale ou chirurgicale ?

Le choix de recourir à une chirurgie prophylactique varie significativement en fonction du système de soins de santé offert, mais aussi selon l'existence d'un antécédent de cancer du sein, la notion d'un âge plus jeune au diagnostic de cancer et la présence d'une détresse spécifique au cancer plus élevée avant le test [8]. De plus, cette option doit résulter d'un choix éclairé, dans la mesure où il a été montré qu'elle pouvait, au-delà du bénéfice lié à la diminution du risque de cancer et de la peur de développer un cancer, avoir une influence négative sur l'image du corps et la sexualité [20]. Peu d'informations portent sur l'impact émotionnel du test génétique et les prises de décision médicale, suite à un diagnostic récent de cancer. Il semble néanmoins que cet impact soit amplifié chez les femmes qui ont une histoire personnelle de cancer [9], même si la proposition de consultation oncogénétique, faite autour du diagnostic de cancer du sein, n'aggrave pas en elle-même le retentissement psychologique lié au diagnostic [21].

Historiquement, la recherche portant sur le retentissement psychologique du test *BRCA1/2* s'est d'abord intéressée aux femmes qui s'avéraient porteuses de la mutation, puis plus particulièrement aux femmes touchées par un cancer. C'est de façon plus récente que l'attention s'est portée sur l'impact du résultat de test incertain, négatif non informatif ou l'identification d'un variant. Les premières données empiriques ne révèlent pas d'aggravation du niveau de détresse suite à la communication d'un résultat non informatif [22, 23]. En revanche, un certain nombre d'études qualitatives suggèrent que ce résultat incertain peut conduire à la persistance d'une incertitude quant au risque de cancer, entraîner une forme de détresse émotionnelle, des difficultés à expliquer ce résultat aux apparentés ou l'émergence d'une confusion pour ce qui est des décisions de prise en charge visant à réduire son risque [23-25].

L'objectif du présent article est de synthétiser les résultats de la recherche actuelle portant sur l'impact psychologique d'un résultat de test *BRCA1/2* incertain (négatif non contributif ou variant de signification inconnue) par comparaison aux réactions manifestées à la remise de résultats positifs ou de tests ciblés négatifs, dans les domaines suivants :

- émotionnel (détresse, préoccupations relatives au cancer, qualité de vie, sentiment de réassurance) ;
 - cognitif et représentationnel (perception du risque) ;
 - comportemental (choix de prise en charge tels que la surveillance médicale ou la chirurgie prophylactique).
- Au travers de cette revue de littérature, nous souhaitons également identifier les principaux déterminants de l'impact psychologique de cette information génétique dans le contexte de la remise d'un résultat incertain de test *BRCA1/2*. Nos hypothèses sont les suivantes :
- la perception et les réactions émotionnelles ou comportementales des femmes recevant un résultat négatif non informatif sont proches de celles des femmes recevant un résultat négatif du test ciblé compte tenu de l'absence de la mutation familiale identifiée ;
 - au contraire, les réactions à la remise de résultats variant de signification clinique inconnue sont similaires à celles liées à l'identification d'une mutation délétère ;
 - l'histoire personnelle ou familiale joue un rôle majeur sur les modalités de réaction au résultat du test *BRCA1/2*.

Méthodologie

Sélection des études

Une recherche systématique a été menée dans les bases de données électroniques PubMed et PsycINFO, pour des études publiées depuis 1999. Les associations de mots-clés utilisés dans ces bases pour identifier les études comprenaient : « *breast** OR *BRCA** » AND « *genetic** OR *familial* OR *mutation** OR *heredit** » correspondant à une base de données initiale de 11 214 références, croisée avec différents termes liés à l'impact psychologique (« *psycho** »=281, « *emot** »=108, « *distress* »=150, « *quality of life* »=91, « *risk perception* »=86 références) et au statut de mutation (« *test* »=243, « *inconclusive** »=49). En plus de l'identification par mots-clés, la recherche a également été réalisée à partir des bibliographies d'articles ciblés, de recherches manuelles dans la revue *Psycho-Oncology* et d'échanges avec des experts du domaine. L'ensemble des abstracts issus des croisements a été étudié et 53 articles ont été appréhendés afin de vérifier leur pertinence vis-à-vis des objectifs de la revue de littérature, en fonction du type d'étude, de la méthodologie utilisée, des variables analysées et de la population cible.

L'objectif de cette revue de littérature étant de mettre en évidence les réactions psychologiques des femmes recevant un résultat de test *BRCA1/2* incertain, comparées à celles manifestées par les femmes recevant un résultat génétique positif ou négatif du test ciblé, les études sélectionnées doivent répondre aux critères suivants : étude quantitative, portant sur des femmes à haut risque de cancer, étant les premières testées dans la famille (cas index), comparant les femmes ayant reçu un résultat de test génétique incertain à celles obtenant un résultat positif ou négatif du test ciblé ou, éventuellement, ayant refusé le test et, enfin, évaluant un critère psychologique d'au moins un des domaines émotionnel, cognitif ou comportemental envisagés.

Les études non retenues correspondent à des dissertations³, des études qualitatives, portant exclusivement sur les apparentés, sur un sous-groupe de femmes ayant reçu un résultat négatif non contributif (ex. : sélection sur la totalité de l'échantillon des femmes mariées uniquement ou qui n'interprètent pas ce résultat comme une absence de mutation) ou exclusivement sur un groupe ethnique particulier (le plus couramment étudié dans les recherches sur *BRCA* étant la communauté d'origine juive ashkénaze), sur un seul type de résultat (même uniquement négatif non contributif) ou des résultats autres que les résultats incertains ; celles qui étudient les différentes variables au décours du résultat exclusivement (sans mesure de comparaison en ligne de base) ou qui comparent la population d'étude avec leurs apparentés (ex. : sœur, partenaire...), par rapport à des normes ou aux résultats d'autres formes de test génétique de prédisposition (comme pour le syndrome de Lynch ou le syndrome de Li et Fraumeni).

Au total, nous avons retenu huit articles, mesurant l'impact émotionnel, cognitif ou comportemental du test génétique en fonction du résultat (plusieurs articles ont un premier auteur commun, mais traitent d'études avec des échantillons, hypothèses ou résultats distincts).

Résultats

Le *tableau 1* présente les principales caractéristiques des études retenues, ainsi que leurs résultats.

³ Non publiées dans un journal à comité d'experts.

Tableau 1. Impact psychologique du résultat du test (négatif non contributif ou variant versus positif ou négatif du test ciblé) sur les variables émotionnelles, cognitives et comportementales

1er auteur année pays	Population type de cancer statut de mutation	Méthodologie outils	Résultats
Beran 2008 Etats-Unis	- 155 femmes, ayant accepté le test génétique BRCA1/2 - programme de Recherche et Evaluation de UCLA - cas index et apparentés : 117 N (96 NC et 21 NV) et 38 P (10 V exclues)	Questionnaires complétés avant le test et 1, 6 et 12 mois après le résultat (CES-D, IES-R, STAI)	Les NC et NV ayant des scores similaires, ont été regroupées dans le groupes des N : 1/ <u>prévalence de symptômes dépressifs</u> : P > N (P = augmentation à 1 mois puis diminution à 6 et 12 mois versus N = scores stables suggestifs d'une dépression clinique) ; 2/ <u>prévalence de troubles anxieux</u> : P > N (augmentation pour P et N jusqu'à 6 mois et diminution à 12 mois) ; 3/ <u>détresse spécifique au cancer</u> : P > N (P = augmentation jusqu'à 6 mois puis diminution jusqu'à 12 mois versus N = diminution régulière).
Dorval 2005 Canada	- 500 femmes issues de 196 familles Canadiennes francophones à risque, mutation identifiée ou non - programme de recherche INHERIT BRCA - cas index et apparentés : 255 NC, 140 NV et 105 P	Questionnaires pré-test, 1, 12 et 36 mois après la remise du résultat (pas d'outils standardisé)	1/ <u>risque perçu</u> élevé : NV < NC < P ; 2/ <u>préoccupations relatives au cancer</u> diminuées: NV < NC versus élevées : NC < P ; 3/ <u>qualité de vie</u> (peu de changements) : NC < NV à percevoir une amélioration ; 4/ contradiction avec l'hypothèse d'une fausse <u>réassurance</u> .
Schwartz 2002 Etats-Unis	- 279 femmes, contexte personnel et familial de cancer sein/ovaire - programme de recherche en génétique U Georgetown - 186 cas index : 143 NC, 43 P - 93 apparentés : 58 NV, 35 P	Entretien téléphonique + questionnaires complétés avant, 1 et 6 mois après la remise du résultat (IES, HSCL-25)	Pas de différence significative entre P et NC : 1/ pas d'augmentation de la <u>détresse générale</u> ou <u>spécifique au cancer</u> ; 2/ <u>perception du risque</u> de cancer du sein et de l'ovaire : reste stable après la remise du résultat.
Schwartz 2004 Etats-Unis	-194 femmes, diagnostic récent de cancer du sein - avant traitement chirurgical, consultation génétique gratuite, test génétique rapide - cas index : 136 NC, 27 NT, 31 P	Questionnaires complétés avant et 6 mois après la remise du résultat (IES, STAI, FACT-G)	<u>Comportements de santé</u> (prévention) : 1/ BLM immédiate sur la population d'étude totale = 25% (n=49) ; UM=22% (n=43) ; BCT= 53% (n=102) ; 2/ BLM : P > NC > NT.
Smith 2008 Etats-Unis	- 126 femmes, contexte personnel de cancer du sein et/ou familial (proche au 1er degré) - Programme de recherche en génétique U. Pittsburg - cas index : 67 NC, 26 NT	Questionnaires complétés avant le test, une semaine, 3 et 6 mois après la remise du résultat (SCL-90-R, IES, CES-D, STAI-Form Y1, SF36)	1/ <u>perception du risque</u> : P et NT > NC et V ; 2/ <u>détresse spécifique au cancer</u> : pas de différence à t0 et t1 mais plus de pensées intrusives et d'évitement à 3 mois chez P et NT que NC ou V ; 3/ <u>détresse générale</u> : baisses significatives pour l'ensemble de l'échantillon ; 4/ pas de modification de la <u>qualité de vie</u> .
van Dijk 2004 Pays-Bas	- 241 femmes, contexte personnel et/ou familial de cancer du sein - consultation génétique au centre médical U. de Leiden - 4 catégories de risque : 1/ 10%, 2/ 10-15%, 3/ 15-30%, 4/ 30% et plus - cas index et apparentés : 10 V, 34 P, 37 NV et 160 NC	Questionnaires complétés avant et après la remise du résultat du test (IES – I)	1/ NC et V = comparables sur toutes les mesures post test (<u>compréhension</u> du résultat, <u>perception du risque</u> de cancer du sein, <u>détresse spécifique</u> au cancer du sein) ; 2/ <u>perception du risque</u> : NV < NC et V < P ; 3/ <u>détresse spécifique au cancer</u> : NV < V et NC < P ; 4/ NC, V et NV = diminution perception du risque et détresse post résultat versus P= augmentation post résultat.
van Dijk 2005 Pays-Bas	- 272 femmes - consultation aux départements de génétique de Leiden ou Rotterdam -183 cas index : NC (94 atteintes et 89 non atteintes de cancer du sein) comparés avec 41 P et 49 NV	Questionnaires complétés avant et après la remise du résultat du test (pas d'outils standardisé)	1/ NC = diminution <u>risque perçu</u> post-résultat, suggérant un niveau de <u>réassurance</u> relativement élevé en fonction du résultat du test ; 2/ intentions de <u>surveillance</u> par mammographie = niveau optimal pour P et NC, mais diminue pour NV.
van Dijk 2006 Pays-Bas	- 238 femmes, contexte personnel de cancer du sein/ovaire - consultation aux départements de génétique de Leiden ou Rotterdam - cas index : 42 P, 43 NV, 153 NC	Questionnaires complétés avant, 1 et 7 mois après le résultat (IES)	Préoccupations et détresse: indemnes = NC comparables aux NV versus touchées = NC comparables aux P ; 1 / <u>préoccupations relatives au cancer</u> :NV < NC < P (NC et NV = diminution à 1 mois qui reste stable à 7 mois versus P = augmentation juste après le résultat, suivie d'une diminution si significative à 7 mois) ; 2/ <u>détresse spécifique au cancer</u> : NV < NC < P (NC et NV = diminution à 1 mois qui reste stable à 7 mois versus P = pas de modification dans le temps) ; 3/ <u>réassurance</u> : NC < NV.

Abréviations : femmes ayant reçu un N : résultat négatif ; NC : résultat négatif non contributif ; P : résultat positif ; NV : résultat négatif du test ciblé ; V : résultat variant ; NT : femmes non testées ; BLM : mammectomie bilatérale ; UM : mammectomie unilatérale ; BCT : traitement conservateur

Figure 1.

Impact émotionnel

Les critères émotionnels qui permettent d'évaluer l'impact de la communication d'un résultat incertain comportent :

- la détresse émotionnelle et ses manifestations (anxiété, dépression, préoccupations relatives au cancer) ;
- la qualité de vie ;
- le sentiment de réassurance.

Les méthodes d'évaluation divergent d'une étude à l'autre. Cinq études [26-30] utilisent des échelles standardisées portant sur la détresse émotionnelle générale ou spécifique au cancer et sur la qualité de vie (tableau 2). Celle de Dorval *et al.* [31] n'utilise pas d'outil standardisé, ni validé et mesure par exemple, le sentiment de réassurance à l'aide de questions portant sur le degré de soulagement ou de souffrance suscité par le résultat du test génétique, et son impact sur la qualité de vie du sujet.

Parmi les huit études retenues, six rapportent une information sur l'impact émotionnel de la transmission d'un résultat incertain du test de prédisposition génétique *BRCA1/2* [26-31]. De manière générale, le test génétique ne semble pas altérer l'état émotionnel des consultantes sur le long terme, malgré l'émergence de troubles psychopathologiques dans certains cas particuliers. Néanmoins, les différentes études suggèrent un impact émotionnel différent selon que le résultat est avéré ou incertain.

En ce qui concerne la détresse générale, on relève deux études qui ne montrent aucune différence selon que le résultat du test est non contributif, variant ou positif [27, 28]. Une seule étude fait état de scores significativement moins élevés chez les femmes ayant reçu un résultat négatif non contributif par comparaison à celles chez qui une mutation est identifiée.

Il faut, par ailleurs, noter qu'aux différents temps de l'évaluation (ligne de base, un, six et 12 mois), 22, 20, 20 et 23 % respectivement, des femmes recevant un résultat négatif non contributif ou un test ciblé négatif, présentent des scores suggérant une dépression clinique caractérisée [26]. Cinq études identifient une diminution ou une stabilisation de la détresse spécifique au cancer chez les femmes ayant un résultat incertain, par opposition à celles qui s'avèrent porteuses de la mutation. Lorsque une diminution a été relevée, elle reste cependant supérieure à celle observée à la suite d'un test ciblé négatif [26-30]. Les résultats de deux études montrent une diminution des préoccupations relatives au cancer chez les femmes ayant reçu un résultat non contributif, qui expriment néanmoins davantage de préoccupations que celles qui ont reçu un résultat négatif du test ciblé, mais moins que celles dont le résultat est positif [30, 31].

Deux études s'intéressent à la qualité de vie des consultantes et ne mettent pas en évidence de différence sur ce plan, en fonction du résultat du test, sur l'ensemble du groupe [28, 31]. Cependant, les femmes ayant reçu un résultat non contributif (14 %) ou positif (10 %) sont moins nombreuses à percevoir une amélioration de leur qualité de vie à l'issue du résultat du test, comparées à celles qui ont reçu un résultat négatif du test ciblé (22 %) [31]. Par ailleurs, une étude conclue à l'émergence d'un sentiment de réassurance, mesuré par la diminution des préoccupations et de la détresse spécifiques au cancer du sein, suite à la remise d'un résultat négatif non contributif, mais qui reste à un moindre niveau que chez les apparentées ayant reçu un résultat négatif du test ciblé [30]. Toutefois, les résultats tirés d'une autre étude vont à l'encontre de l'hypothèse d'une forme de fausse réassurance, lorsque l'on compare les femmes ayant reçu un résultat négatif non contributif à celles recevant un résultat de test ciblé négatif ; les premières

Tableau 2. Liste des outils standardisés utilisés dans les différentes études afin d'évaluer l'impact émotionnel

Facteur évalué	Outils standardisés utilisés
Détresse générale	Hopkins Symptom Checklist (HSCL-25, 25 items) ; Symptom Checklist 90 revised (SCL-90-R) ;
Anxiété	State-Trait Anxiety Inventory (STAI, 40 items)
Dépression	Center for Epidemiologic Studies - Depression Scale (CES-D, 20 items)
Détresse spécifique au cancer	Impact of Event Scale (IES, 15 items); IES - Revised (IES-R, 22 items) ; IES - Intrusion subscale (IES-I)
Qualité de vie	Functionnal Assessment of Cancer Therapy-General questionnaire (FACT-G, 27 items) ; Medical Outcomes Short Form 36 (SF36)

Figure 2.

restent plus préoccupées au sujet du cancer et moins soulagées à la suite du résultat du test que les secondes [31].

Les réactions émotionnelles consécutives à la découverte d'une mutation variante de signification clinique inconnue sont proches de celles correspondant au résultat négatif non contributif [29].

Outre le résultat du test lui-même, plusieurs variables ont été considérées comme ayant une influence en termes d'impact émotionnel du test de prédisposition génétique au cancer du sein ou de l'ovaire : le niveau de détresse préexistant, l'évolution temporelle faisant suite à la remise du résultat de test génétique, et l'existence d'une histoire personnelle ou familiale de cancer (tableau 3). Ainsi, chez les femmes qui ont reçu un résultat négatif (incluant en majeure partie des résultats non informatifs) la détresse diminue au cours du temps alors qu'elle augmente dans les six premiers mois chez les femmes recevant un résultat positif, pour retourner au niveau prétest à un an [26]. Un lien positif entre le niveau de détresse préexistant et le niveau de détresse subséquente a pu être établi dans une autre étude : les femmes ayant un niveau de détresse élevé

préalablement au test présentent significativement plus de détresse au décours de celui-ci [28]. Enfin, ce sont les caractéristiques cliniques, telles qu'une histoire personnelle ou familiale de cancer chargée, qui prédisent des niveaux élevés de préoccupations et de détresse à l'issue d'un résultat génétique incertain [30]. Selon cette dernière étude, il apparaît qu'un quart des femmes atteintes de cancer qui reçoivent un résultat de test incertain présentent des niveaux de détresse suggérant un état traumatique clinique.

Ainsi, les études actuelles reflètent globalement une absence de perturbation émotionnelle ou d'altération de la qualité de vie chez les femmes, cas index, recevant un résultat de test génétique incertain, comparées à celles qui s'avèrent porteuses d'une mutation délétère ou celles dont le test ciblé est négatif. Ces femmes manifestent néanmoins des niveaux de préoccupations relatives au cancer plus élevés et une moindre réassurance, comparées à celles recevant un résultat négatif du test ciblé. Par ailleurs, un groupe à risque semble émerger : celui des femmes atteintes par un cancer qui se voient restituer un résultat de test incertain.

Tableau 3. Facteurs associés aux réactions émotionnelles, cognitives et comportementales face au résultat de prédisposition génétique au cancer du sein et de l'ovaire

1er auteur année pays	Schwartz, 2004, Etats-Unis	Smith, 2008, Etats-Unis	Van Dijk, 2006, Pays-Bas	Van Dijk, 2005, Pays-Bas
Nombre de proches touchés au 1er degré	Prédicteur des souhaits de BLM			
Recommandation de test	Prédictrice des souhaits de BLM			
Recommandation de chirurgie prophylactique bilatérale	Prédictrice des souhaits de BLM			
Détresse préalable au test génétique		Associée à la détresse post résultat		
Histoire personnelle de cancer		Aucun lien avec la détresse ou la perception du risque	Prédictrice de niveaux élevés de préoccupations et détresse	
Histoire familiale de cancer importante			Prédictrice de niveaux élevés de préoccupations et détresse	
Diminution de la perception du risque				Aucun lien avec les intentions de mammographie

BLM : mammectomie bilatérale

Figure 3.

Toutefois, ces résultats restent difficiles à généraliser compte tenu du nombre limité d'études et de leurs objectifs spécifiques différents.

Impact cognitif

L'impact cognitif est évalué au niveau de la perception du risque d'être porteuse d'une mutation causale héréditaire, d'une part ; et de celle de développer un cancer du sein et/ou de l'ovaire, d'autre part.

Parmi les huit études retenues, cinq rendent compte de cet aspect de la remise d'un résultat *BRCA1/2* incertain [27-29, 31-32]. L'une d'elles porte sur la perception du risque d'avoir hérité d'une mutation génétique [32], évaluée à l'aide d'une échelle de probabilité en sept points allant de « très faible » à « très élevée ». Les quatre autres études mesurent la perception du risque de cancer du sein, de l'ovaire ou de récurrence de cancer. Cette perception est évaluée en termes de risque absolu (pourcentage de risque de développer un cancer sur toute la vie) sur des échelles en cinq ou sept points allant de « très faible » à « très élevé » [28, 31] ; de risque comparatif (par rapport aux femmes du même âge), sur une échelle en cinq points allant de « beaucoup plus faible » à « beaucoup plus élevé » [27] ; ou exprimant un « nombre de fois plus élevé par rapport à la population de référence », en sept points allant de « beaucoup plus faible » à « beaucoup plus élevé » [29]. Classiquement, il a été établi que le test génétique pouvait avoir un impact bénéfique au regard de la perception du risque, permettant de réduire l'incertitude liée au fait de ne pas connaître son statut. L'impact en termes de perception du risque a été évalué en fonction du type de risque étudié (risque de prédisposition génétique ou risque de cancer) et du type de résultat reçu suite au test génétique.

Une diminution de la perception du risque d'être porteuse d'une mutation délétère a été mesurée chez des femmes ayant reçu un résultat non informatif, certaines allant jusqu'à interpréter ce résultat comme un test ciblé négatif, c'est-à-dire comme une absence de facteur de risque génétique [32]. Les auteurs concluent ainsi à l'existence d'un sentiment de réassurance, mesuré indirectement par une diminution de la perception du risque, faisant suite à un résultat négatif non contributif. S'agissant des risques de cancer du sein et de l'ovaire, deux études identifient une diminution, modérée, dans un cas, importante dans l'autre, des niveaux de perception du risque à l'issue d'un résultat génétique incertain

[28, 29]. La perception du risque est alors inférieure chez ces dernières par rapport à celle des femmes porteuses d'une mutation *BRCA1/2* [28, 29], ou qui choisissent de ne pas être testées [28] mais néanmoins plus élevée qu'après un résultat négatif du test ciblé [27-29]. Une autre étude, menée par Schwartz *et al.* [27], n'établit pas de différence de perception du risque entre les femmes qui ont reçu un résultat positif et celles qui ont reçu un résultat négatif non contributif. Celle de Dorval *et al.* [31] rapporte que 24 % de femmes recevant un résultat de test incertain perçoivent alors un risque de cancer bas ou très bas, laissant craindre une mauvaise interprétation de ce résultat pour ce sous-groupe de femmes.

À distance de la remise du résultat du test (un et six mois), deux études concluent à une stabilité, voire à une légère diminution de la perception du risque de cancer pour les femmes qui ont reçu un résultat non contributif, tout comme pour les porteuses de la mutation ; alors qu'elle diminue très significativement suite à un test ciblé négatif [27-31]. Ainsi, indépendamment du type de résultat reçu, la perception du risque semble diminuer à l'issue de la remise du résultat du test génétique. Cependant, l'importance de la diminution dépend du résultat, avec globalement une diminution faible suite à un résultat positif, modérée suite à un résultat négatif non contributif ou variant, et forte suite à un test ciblé négatif.

Une étude observe l'absence d'effet de l'histoire personnelle de cancer sur l'impact du résultat du test au niveau de la perception du risque, soulignant l'effet majeur du résultat du test [28].

Comme pour l'impact émotionnel, ces conclusions doivent également être considérées avec réserve étant donné le nombre limité d'études, la diversité des échelles mesurant la perception du risque et l'hétérogénéité des populations étudiées, eu égard à leurs caractéristiques socioculturelles notamment (populations de niveau d'éducation élevé).

Impact comportemental

L'impact comportemental du résultat du test de prédisposition génétique *BRCA1/2* est mesuré en termes de choix entre différentes options de prise en charge, compte tenu du risque de cancer. Rappelons que des alternatives très distinctes sont en effet proposées aux femmes concernées, allant de la surveillance médicale intensive à l'option de chirurgie prophylactique.

Ces différentes propositions dépendent principalement de l'histoire personnelle et familiale des femmes testées. Parmi les huit études sélectionnées, deux se sont intéressées à l'effet de la remise d'un résultat incertain sur les choix de prise en charge adoptés [32, 33]. Les comportements de surveillance sont mesurés à travers les intentions déclarées de mammographie : « Pensez-vous que vous effectuerez une mammographie (au moins) une fois par an ? » [32]. Les actes de prévention sont évalués en fonction des intentions déclarées de mastectomie prophylactique : « Êtes-vous décidée à réaliser une chirurgie préventive sur votre/vos sein(s) ? » [32] ; ou en fonction des décisions définitives de mastectomie bilatérale, unilatérale ; ou bien de recours aux traitements conservateurs [33]. Le test génétique est proposé pour faciliter la prise de décision quant à la prise en charge médicale du risque de cancer, dans la mesure où la connaissance du statut génétique diminue l'incertitude lorsque le résultat est clairement établi (résultat positif ou test ciblé négatif). Qu'en est-il lorsque le résultat est incertain, négatif non contributif ou variant ?

Concernant le recours à la mammographie, le maintien des intentions des femmes interrogées suite à la remise d'un résultat de test négatif non contributif a pu être démontré : en effet, 87 % d'entre elles maintiennent leurs intentions de poursuivre la surveillance par mammographie, comparé à 88 % de celles dont le résultat est positif [32].

En ce qui concerne la chirurgie prophylactique controlatérale, évoquée auprès de femmes récemment diagnostiquées pour un cancer du sein et qui reçoivent un résultat négatif non contributif, seule une étude révèle que 24 % d'entre elles optent pour cette option par rapport à 48 % de celles dont le résultat de test génétique s'avère positif et 4 % de celles qui n'ont pas souhaité réaliser le test [33]. Aucune des études retenues ne traite de l'impact du résultat incertain sur les intentions d'annexectomie prophylactique.

En résumé, les intentions de surveillance médicale ne sont pas modifiées par le type de résultat de test *BRCA1/2*. À l'inverse, s'agissant des décisions de chirurgie prophylactique, le type de résultat reçu apparaît déterminant : un résultat de test génétique incertain conduit à une moindre fréquence d'intentions de chirurgie prophylactique qu'un résultat positif.

En ce qui concerne les facteurs susceptibles d'influencer les intentions de surveillance médicale, il semble qu'une diminution de la perception du

risque d'être porteuse d'une mutation délétère suite au résultat génétique incertain, ne modifie pas l'intention de mammographie [32]. Pour ce qui est des décisions de chirurgie prophylactique faisant suite à un résultat de test incertain, deux facteurs apparaissent comme les principaux prédicteurs du souhait de mastectomie : le souvenir qu'ont les consultantes des recommandations médicales de réalisation du test *BRCA1/2* et de mastectomie qui leurs ont été faites ; ainsi que le nombre de leurs proches au premier degré touchés par un cancer [33]. Il faut souligner que la sévérité de l'histoire familiale laisse supposer des risques résiduels justifiant ce type d'intervention.

À nouveau, le groupe des femmes recevant un résultat de test incertain est cliniquement hétérogène et des réactions psychologiques différentes peuvent s'expliquer.

Discussion

L'analyse des huit études sélectionnées dans l'objectif d'évaluer le retentissement psychologique du résultat de test génétique *BRCA1/2* incertain par rapport aux résultats positifs ou négatifs du test ciblé, amène à dégager les observations générales suivantes.

Une diminution des niveaux de détresse et de préoccupations relatives au cancer peut être constatée chez les femmes ayant reçu un résultat incertain, comparées à celles qui ont reçu un résultat positif. Une amélioration de la qualité de vie est observée suite à la remise d'un résultat négatif du test ciblé et parfois d'un résultat négatif non contributif, mais en revanche pas si le résultat est positif. Quant à l'hypothèse d'une fausse réassurance qui ferait suite à un résultat négatif non contributif, il semble que les femmes soient soulagées suite au rendu de ce résultat, mais dans une moindre mesure comparativement à la remise d'un résultat négatif ciblé. Notons néanmoins l'émergence d'une détresse clinique rapportée chez un nombre significatif de femmes recevant un résultat de test incertain, notamment lorsqu'elles sont confrontées à une histoire personnelle de cancer.

La perception du risque de prédisposition génétique diminue à la remise d'un résultat incertain. Quant à la perception du risque de développer un cancer du sein ou de l'ovaire, elle semblerait moins élevée chez les femmes qui reçoivent un résultat incertain, comparées à celles qui reçoivent un résultat positif ou celles qui choisissent de ne pas être testées. Néanmoins, la perception

du risque serait sous-estimée par un sous-groupe de femmes recevant un résultat de test incertain.

La notification d'un résultat négatif non contributif ne semble pas modifier le niveau élevé d'intentions de surveillance. Elle diminue, en revanche, les intentions de recours à la chirurgie mammaire prophylactique par rapport à celles des femmes dont le résultat est positif, tout en restant plus élevée que chez les femmes qui refusent le test. Cette attitude est en lien avec l'histoire personnelle ou familiale de cancer et avec la remémoration par les consultantes d'éventuelles recommandations médicales.

Ces conclusions sont globalement rassurantes car elles témoignent d'un maintien du bien-être et de comportements favorables à la santé. Elles correspondent à ce que l'on pouvait attendre compte tenu de la signification clinique de ce résultat de test génétique BRCA1/2 incertain.

Cependant, elles doivent être nuancées par le fait que les informations spécifiques apportées par chacune des études analysées s'avèrent parfois hétérogènes. En effet, les réactions consécutives aux rendus de résultats non contributifs ou variants peuvent être rapprochées de celles consécutives aux résultats positifs dans une étude [27] ou négatifs ciblés selon une autre [26]. Les réactions consécutives à la remise de résultats non contributifs ou de résultats variants peuvent également être rapprochées [26] ou différenciées d'un auteur à l'autre [29, 30, 32].

Il était à craindre que les femmes ayant reçu un résultat incertain présentent des réactions similaires à celles ayant reçu un résultat négatif du test ciblé, caractérisées par une réassurance inadaptée, une diminution de la perception de leur risque et dès lors un comportement de surveillance inapproprié. En effet, les études initiales suggéraient que les femmes puissent interpréter de façon erronée un résultat négatif non contributif comme un résultat négatif du test ciblé, et donc comme une « bonne nouvelle » [22, 23, 34].

Plusieurs hypothèses peuvent être soulevées pour expliquer cette hétérogénéité.

Hypothèse 1

Il est possible que cette attitude ait été induite par la manière de présenter ce résultat de test par les professionnels [22]. Ainsi, les informations fournies par les oncogénéticiens sur ce résultat ont pu varier au cours de ces dernières années du fait de l'évolution des

connaissances. Lors de la remise d'un résultat incertain (que celui-ci soit non contributif ou variant), les oncogénéticiens semblent aujourd'hui plus prudents, mais également moins rassurants que par le passé. De plus, ils précisent régulièrement aux consultantes la possibilité ultérieure qu'elles soient à nouveau sollicitées, en fonction des avancées réalisées dans le domaine génétique (notamment quant à la signification d'un résultat variant).

Hypothèse 2

Il apparaît aujourd'hui également que la modalité même de remise de ces informations varie d'un centre à l'autre, certaines équipes interprétant ce résultat comme un retour au risque de la population générale tandis que d'autres évoquent d'emblée l'existence possible d'une mutation encore inconnue ou non identifiée, conférant ainsi un risque basé sur l'histoire familiale. En cas de résultat incertain, ces disparités se retrouvent également en ce qui concerne les recommandations de chirurgie prophylactique, puisqu'il ne semble pas exister de consensus entre les oncogénéticiens.

Hypothèse 3

Par ailleurs, il semble que les consultantes se basent surtout sur leur histoire personnelle et familiale pour interpréter un résultat incertain et que les différences de réactions dépendent essentiellement de leurs attentes par rapport au test.

Finalement, notre revue de littérature démontre que ces femmes manifestent des réactions intermédiaires entre celles des femmes qui reçoivent un résultat positif et celles des femmes qui reçoivent un résultat génétique négatif du test ciblé : une moindre réassurance, une diminution des actes de surveillance ou une amélioration perçue de la qualité de vie.

Pour autant, certaines caractéristiques prédisposent les femmes recevant un résultat de test incertain à l'émergence de réactions psychopathologiques, tout comme pour les femmes porteuses d'une mutation *BRCA1/2*. Ainsi, des taux de 20 à 23 % de dépression clinique ont été relevés parmi les femmes recevant un résultat incertain ou un test ciblé négatif au cours de l'année suivant la remise de ce résultat. De plus, un taux de 25 % de réactions traumatiques a été mis en évidence parmi les femmes atteintes de cancer, plusieurs mois après la remise d'un résultat de test

incertain. Un profil de femmes plus vulnérables sur le plan psychologique a pu être dégagé, disposant des caractéristiques suivantes : un niveau de détresse préalable élevé et une histoire personnelle et familiale de cancer chargée.

Mais on ne doit pas omettre le fait que le résultat du test, quel qu'il soit, peut aussi avoir des conséquences psychologiques bénéfiques, compte tenu du niveau élevé de détresse retrouvé chez les femmes qui refusent de recevoir le résultat de leur test [28]. Cette détresse intense pourrait s'expliquer par une répercussion psychologique négative liée à la persistance de l'incertitude quant à son statut génétique [35]. Il semblerait donc important de s'intéresser à ces individus qui déclinent la proposition de réalisation du test.

Si leur perception du risque n'est pas toujours en adéquation avec le risque objectif lié au résultat du test ou aux antécédents personnels et familiaux, la plupart de ces femmes n'en comprennent pas moins leur risque personnel élevé, dans la mesure où elles se sentent plus à risque que les femmes du même âge issues de la population générale. En revanche, un nombre significatif de consultantes interprètent leur résultat de manière inadéquate ; celles-ci présenteraient des difficultés à intégrer ou à accepter l'information reçue, en particulier lorsqu'elles ont été atteintes de cancer [29, 32]. Un certain nombre d'études qualitatives ont investigué de manière spécifique l'interprétation du résultat incertain [24, 36]. De fait, trois types de réaction ont été décrits concernant l'interprétation d'un résultat négatif non contributif remis aux cas index : certains sujets interprètent ce résultat comme la certitude d'être non porteur d'une mutation génétique ; d'autres à l'inverse comme la certitude d'être porteur. Mais pour la majorité d'entre eux, ce résultat génère une incertitude quant à leur statut génétique et donc à leur risque. Il s'agit de l'interprétation la plus adaptée, mais aussi de celle qui suscite le plus de difficultés à communiquer l'information dans la famille, et donc davantage de détresse. Cependant, les femmes qui reçoivent un résultat négatif non contributif sont informées que leur risque n'est *a priori* pas accru au même niveau que lors de l'identification d'une mutation délétère, mais qu'elles restent néanmoins à risque élevé de cancer ou de récurrence, du fait de leur histoire personnelle, familiale, ou de l'existence d'une éventuelle mutation inconnue. S'ensuit alors une augmentation de l'incertitude, étroitement liée à l'émanation de détresse dans le contexte de la démarche génétique [28]. Cette détresse

peut perdurer dans la mesure où l'incertitude n'est pas réduite par le test génétique [37], et ce d'autant plus que la réduction de l'incertitude apparaît comme un des principaux motifs de réalisation du test [38]. Cette détresse peut également s'expliquer par les difficultés de communication entre l'oncogénéticien et la consultante, compte tenu de la complexité des informations échangées [39, 40] et de la tendance de certains praticiens à présenter de façon prégnante la possibilité résiduelle d'une mutation restée non identifiée [41]. Même si certains résultats vont dans le sens d'une absence de modification des comportements de surveillance ou de prévention [22, 32], d'autres font état d'une fréquence diminuée du souhait de chirurgie prophylactique en l'absence de mutation avérée [33].

Cette revue de la littérature présente un certain nombre de limites, inhérentes au domaine et qui représentent des pistes de progrès pour les études à venir. Premièrement, le nombre d'études retenues pour cette revue de littérature est restreint, principalement parce que peu d'études se sont intéressées à l'impact d'un résultat incertain, au profit des résultats avérés. Ainsi les conclusions qui ressortent de cette revue de littérature sont quelquefois les aboutissements d'une seule recherche ; elles ne peuvent de ce fait, être généralisées. Deuxièmement, les populations étudiées ne sont pas strictement comparables du fait de leurs aspects méthodologiques variés (cas index seuls ou associés aux apparentés). Elles présentent des spécificités en termes de nombres de sujets recrutés, d'origine ethnique et géographique, de niveau d'éducation et de participation à des programmes de recherche bien cadrés. Enfin, la définition des variables, tout comme celle des outils, méthodes de recueil et traitement des données utilisées, divergent parfois. Par exemple, la notion de « sentiment de réassurance » peut être estimée de manière indirecte en termes de diminution de la perception du risque [32] ou mesurée de manière non standardisée [31].

Conclusion

Si les réactions des consultantes face à un résultat positif ou négatif du test ciblé sont bien renseignées dans la littérature actuelle, on ne peut en dire autant du résultat incertain, encore peu étudié alors même qu'il représente la grande majorité des rendus de résultats [31]. Cette revue de huit études sélectionnées dans l'objectif de dégager les réactions psychologiques spécifiques

issues de la remise d'un résultat de test génétique BRCA1/2 incertain, par comparaison au résultat positif ou négatif ciblé, suggère, à ce stade de la recherche, des réactions différentes. Globalement, la remise du résultat de test incertain entraîne une diminution de la détresse, de la perception du risque et du souhait de mastectomie prophylactique mais le maintien d'un comportement de surveillance approprié.

Des niveaux élevés de détresse préalable et une histoire personnelle ou familiale de cancer chargée peuvent être associés à une détresse persistante à l'issue du résultat. Pour autant, la consultation oncogénétique, au moyen des informations fournies et des recommandations émises par les praticiens, de l'écoute des valeurs et des besoins des consultantes, constitue un lieu privilégié d'aide à la décision de prise en charge du risque de cancer [32]. Dans ces cas particuliers, il serait tout indiqué d'associer à la consultation génétique une prise en charge psycho-oncologique permettant l'élaboration des réactions émotionnelles aux événements médicaux familiaux. Par ailleurs, un certain nombre de femmes semblent interpréter de manière inadéquate le résultat de test génétique incertain. À cet égard, il conviendrait de mieux comprendre les facteurs personnels ou liés à la communication durant la consultation oncogénétique, susceptibles d'expliquer ces manifestations. ▼

Conflits d'intérêts : aucun.

Références

- Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene *BRCA1*. *Science* 1994; 266 : 66-71.
- Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene *BRCA2*. *Nature* 1995; 378 : 789-92.
- Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25 : 1329-33.
- Stoppa-Lyonnet D, Gauthier-Villar M, Coupier I, This P, Andrieu N. Diagnostic des patients à risque de cancer du sein. In : Namer M, Héry M, Serin D, Spielmann M, editors. *Cancer du sein. Compte-rendu du cours supérieur francophone de cancérologie (Saint-Paul-de-Vence, 13-15 janvier 2005)*. Paris : Springer, 2006, p. 15-40.
- Bonadona V, Saltel P. « La mission de messenger » dévolue au patient consultant en onco-génétique : enjeux psychologiques. In : *Prédisposition génétique aux cancers : questions psychologiques et débats de société*. Paris : Éditions John Libbey, 2005.
- Vink GR, van Asperen CJ, Devilee P, Breuning MH, Bakker E. Nationwide survey about the policy of testing and counselling of unclassified variants in *BRCA1* and *BRCA2*. *Fam Cancer* 2003; 2 : 228.
- Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, et al. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire (mise à jour 2004). *Bull Cancer* 2004; 91 : 219-37.
- Vadaparampil ST, Mireea CA, Wilsona C, Jacobsen PB. Psychosocial and behavioral impact of genetic counseling and testing. *Breast Dis* 2006, 2007; 27 : 97-108.
- Meiser B, Tucker K, Friedlander M, et al. Genetic counselling and testing for inherited gene mutations in newly diagnosed patients with breast cancer: a review of the existing literature and a proposed research agenda. *Breast Cancer Res* 2008; 10 : 216-30.
- Payne K, Nicholls S, McAllister M, MacLeod R, Donnai D, Davies LM. Outcome measurement in clinical genetics services: a systematic review of validated measures. *Value Health* 2008; 11 : 497-508.
- Kash KM, Holland JC, Halper MS, Miller DG. Psychological distress and surveillance behaviors of women with a family history of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84 : 24-30.
- Lindberg NM, Wellisch D. Anxiety and compliance among women at high risk for breast cancer. *Ann Behav Med* 2001; 20 : 298-303.
- Patenaude AF. *Genetic testing for cancer. Psychological approaches for helping patients and families*. Washington, DC : American Psychological Society, 2005.
- Dolbeault S, Flahault C, Stoppa-Lyonnet D, Brédart A. Communication in genetic counselling for breast/ovarian cancer. *Recent Results Cancer Res* 2006; 168 : 23-36.
- Gurmankin AD, Domchek S, Stopfer J, Fels C, Armstrong K. Patients' resistance to risk information in genetic counseling for *BRCA1/2*. *Arch Intern Med* 2005; 165 : 523-9.
- De Pauw A, Stoppa-Lyonnet D, Andrieu N, Asselain B. Estimation du risque individuel de cancer du sein : intérêt et limites des modèles de calcul de risque. *Bull Cancer* 2009; 96 : 979-88.
- van Dooren S, Rijnsburger A, Seynaeve C, et al. Psychological distress in women at increased risk for breast cancer: the role of risk perception. *Eur J Cancer* 2004; 40 : 2056-63.
- Brédart A, De Pauw A, Flahault C, Stoppa-Lyonnet D, Dolbeault S. Facteurs de risques génétiques. In : Razavi D, Delvaux N, editors. *Précis de psycho-oncologie de l'adulte*. Paris : Masson, 2008, p. 45-62.
- van Oostrom I, Meijers-Heijboer H, Duivenvoorden HJ, et al. Experience of parental cancer in childhood is a risk factor for psychological distress during genetic cancer susceptibility testing. *Ann Oncol* 2006; 17 : 1090-5.
- van Oostrom I, Meijers-Heijboer H, Lodder LN, et al. Long-term psychological impact of carrying a *BRCA1/2* mutation and prophylactic surgery: a 5-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2003; 21 : 3867-74.
- Schlich-Bakker KJ, ten Kroode HFJ, Ausems MGEM. A literature review of the psychological impact of genetic testing on breast cancer patient. *Patient Educ Couns* 2006; 62 : 13-20.
- Bish A, Sutton S, Jacobs C, Levene S, Ramirez A, Hodgson S. No news is (not necessarily) good news: impact of preliminary results for *BRCA1* mutation searches. *Genet Med* 2002; 4 : 353-8.
- Hallowell N, Foster C, Ardern-Jones A, Eeles R, Murday V, Watson M. Genetic testing for women previously diagnosed with breast/ovarian cancer: examining the impact of *BRCA1* and *BRCA2* mutation searching. *Genet Test* 2002; 6 : 79-87.
- Cypowij C, Eisinger F, Huiart L, Sobol H, Morin M, Julian-Reynier C. Subjective interpretation of inconclusive *BRCA1/2* cancer genetic test results and transmission of information to the relatives. *Psychooncology* 2009; 18 : 209-15.
- Vos J, Otten W, van Asperen C, Jansen A, Menko F, Tibben A. The counsellors' view of an unclassified variant in *BRCA1/2*: recall, interpretation, and impact on life. *Psychooncology* 2008; 17 : 822-30.
- Beran TM, Stanton AL, Kwan L, et al. The trajectory of psychological impact in *BRCA1/2* genetic testing: does time heal?. *Ann Behav Med* 2008; 36 : 107-16.
- Schwartz MD, Peshkin BN, Hughes C, Main D, Isaacs C, Lerman C. Impact of *BRCA1/BRCA2* mutation testing on psychological distress in a clinic-based sample. *J Clin Oncol* 2002; 20 : 514-20.

28. Smith AW, Dougall AL, Posluszny DM, Somers TJ, Rubinstein WS, Baum A. Psychological distress and quality of life associated with genetic testing for breast cancer risk. *Psychooncology* 2008 ; 17 : 767-73.
29. van Dijk S, van Asperen CJ, Jacobi CE, et al. Variants of uncertain clinical significance as a result of BRCA1/2 testing: impact of an ambiguous breast cancer risk message. *Genet Test* 2004 ; 8 : 235-9.
30. van Dijk S, Timmermans DR, Meijers-Heijboer H, Tibben A, van Asperen CJ, Otten W. Clinical characteristics affect the impact of an uninformative DNA test result: the course of worry and distress experienced by women who apply for genetic testing for breast cancer. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 3672-7.
31. Dorval M, Gauthier G, Maunsell E, et al. No evidence of false reassurance among women with an inconclusive BRCA1/2 genetic test result. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 ; 14 : 2862-6.
32. van Dijk S, Otten W, Timmermans DR, et al. What's the message? Interpretation of an uninformative BRCA1/2 test result for women at risk of familial breast cancer. *Genet Med* 2005 ; 7 : 239-45.
33. Schwartz MD, Lerman C, Brogan B, et al. Impact of BRCA1/BRCA2 counseling and testing on newly diagnosed breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 1823-9.
34. Couch FJ, Hartmann LC. BRCA1 testing: advances and retreats. *JAMA* 1998 ; 25 : 955-7.
35. Lerman C, Hughes C, Lemon SJ, et al. What you don't know can hurt you: adverse psychologic effects in members of BRCA1-linked and BRCA2-linked families who decline genetic testing. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 1650-4.
36. Maheu C, Thorne S. Receiving inconclusive genetic test results: an interpretive description of the BRCA1/2 experience. *Res Nurs Health* 2008 ; 31 : 553-62.
37. Croyle RT, Lerman C. Psychological impact of genetic testing. In : Croyle RT, editor. *Psychosocial effects of screening for disease prevention and detection*. New York : Oxford University Press, 1995, p. 11-38.
38. Baty BJ, Dudley WN, Musters A, Kinney AY. Uncertainty in BRCA1 cancer susceptibility testing. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006 ; 142C : 241-50.
39. Evers-Kierbooms G. Risk communication in genetic counselling and genetic risk perception. *Eur Rev Appl Psychol* 1995 ; 45 : 23-8.
40. Julian-Reynier C. Communication des risques en oncogénétique : impact sur les croyances et comportements de santé. *Rev Fr Psychooncologie* 2006 ; 5 : 9-13.
41. O'Neill SC, DeMarco T, Peshkin BN, et al. Tolerance for uncertainty and perceived risk among women receiving uninformative BRCA1/2 test results.. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006 ; 142C : 251-9.
42. Derogatis L. SCL-90-R administration, scoring, and procedures manual II. Towson, MD: Clinical Psychometric Research, 1983.
43. Horowitz M, Wilner N, Alvarez W. Impact of Event Scale: A measure of subjective stress. *Psychosomatic Med* 1979 ; 41 : 209-18.
44. Spielberger CD, Gorsuch R, Lushene R. The state-Trait Personality Inventory (STAI, form Y). Palo Alto, CA, Consulting Psychologists Press, 1983.
45. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatri Scand* 1983 ; 67 : 361-70.
46. Holland JC. Update. NCCN Practice guidelines for the management of psychological distress. *Oncology* 1999 ; 13 : 459-507.
47. Lerman C, Schwartz M. Adherence and psychological adjustment among women at high risk for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993 ; 28 : 145-55.