

Le Diagnostic Présymptomatique dans les Maladies Neurodégénératives Dominantes Autosomiques

Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale

C. Goizet,

Université Bordeaux Segalen, Laboratoire Maladies Rares : Génétique et Métabolisme (EA4576) et Service de Génétique Médicale, Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux, Bordeaux

G. Lesca,

Faculté de Médecine Lyon-Est, Université de Lyon et Service de Génétique Médicale, Hospices Civils de Lyon, Lyon.

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

I Règles éthiques et recommandations.....	3
II Structure et objectifs de la démarche.....	4
III Expérience dans la MH.....	6
III.1 Attitudes des sujets à risque.....	6
III.2 Caractéristiques des candidats	6
III.3 Résultats et conséquences du DPS	7
IV Extension aux autres maladies neurodégénératives héréditaires.....	8
IV.1 Maladies de sévérité comparable à la MH.....	8
IV.2 Maladies moins sévères que la MH ou avec bénéfice médical.....	8
IV.3 Particularité du DPS chez les mineurs.....	9
V Annexes.....	10

INTRODUCTION

Les nombreuses découvertes de la génétique moléculaire ont été essentielles dans les progrès accomplis pour le diagnostic de nombreuses maladies héréditaires. Elles ont permis de proposer un conseil génétique fiable aux malades ainsi qu'à leurs apparentés. Elles ont également abouti à la possibilité de recourir à un diagnostic prénatal (DPN) dans les affections de pronostic sévère et irrémédiable. Pour les maladies à début tardif, le diagnostic présymptomatique (DPS) représente un nouveau champ d'application pour la génétique médicale, chez les sujets à risque élevé pour une maladie donnée. Le DPS s'applique aux situations dans lesquelles la révélation d'un résultat défavorable est synonyme de l'apparition inéluctable d'une maladie au cours de la vie (1). Les personnes concernées sont donc asymptomatiques ou, éventuellement, n'ont pas conscience des signes déjà présents de l'affection. Cette approche émergente pose toutefois d'épineux problèmes médicaux, éthiques, et humains. L'existence d'un bénéfice médical, d'un traitement préventif ou curatif, permet de résoudre en partie ces problèmes. C'est le cas dans certaines formes familiales de cancer, comme la polypose adénomateuse familiale ou les syndromes de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire, ou encore dans le syndrome du QT long congénital. Par contre, l'absence de tout traitement préventif ou curatif accentue les problèmes éthiques et humains. Les maladies neurodégénératives héréditaires de révélation tardive illustrent parfaitement ce dernier cas de figure, la maladie de Huntington (MH) constituant même un modèle d'approche présymptomatique. En effet, le DPS fût proposé dans la MH dès 1985, initialement par diagnostic indirect (analyses de liaison génétique) puis par détection directe de la mutation causale à partir de 1993 (2).

I RÈGLES ÉTHIQUES ET RECOMMANDATIONS

Les conditions de réalisation des DPS dans la MH ont fait l'objet de recommandations internationales dès 1990 dans le but de limiter l'impact potentiellement néfaste sur un plan psychologique et social des résultats du test moléculaire sur les candidats asymptomatiques (3). Formulées par la Fédération Mondiale de Neurologie (WFN) et l'Association Internationale Huntington (IHA), ces recommandations s'appuyaient sur plusieurs principes éthiques fondamentaux (tableau 1). Adaptées en 1994, essentiellement en raison de la possibilité nouvelle d'un diagnostic direct (4), elles soulignent la nécessité d'un protocole de prise en charge pluridisciplinaire respectant un intervalle de temps minimum entre la première consultation d'information et la prise de décision définitive et visant à préparer le candidat à recevoir son résultat. La demande doit être formulée de façon autonome, sans pression extérieure, par un adulte à risque élevé de développer une maladie identifiée chez un apparenté. Le candidat est libre d'interrompre sa démarche à tout moment. Le résultat est rendu directement à l'intéressé à l'occasion d'une consultation. Un suivi est proposé après l'annonce du résultat.

L'activité de DPS s'inscrit en France dans le cadre du décret 2000-570 du 23 juin 2000 (modifié le 6 août 2004) fixant les conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne. Les obligations légales reflètent largement ces recommandations internationales. Les équipes pluridisciplinaires désirant pratiquer des DPS doivent notamment réunir des compétences cliniques et génétiques et être déclarées à l'Agence de Biomédecine. Le DPS ne peut pas être proposé aux mineurs en raison de l'absence de bénéfice thérapeutique ou préventif, et dans le but de préserver leur autonomie vis à vis d'une décision future.

II STRUCTURE ET OBJECTIFS DE LA DÉMARCHE

La démarche actuelle du DPS dans la MH, conforme aux dispositions légales, reprend les différentes étapes du protocole de conseil génétique décrit dans les recommandations internationales avant sa diffusion en pratique de routine (4). Les candidats au DPS intègrent à leur demande une prise en charge comportant plusieurs consultations avec les membres de l'équipe pluridisciplinaire composée, d'un généticien, d'un neurologue, d'un psychiatre, d'un psychologue et d'une assistante sociale. Les candidats sont en principe asymptomatiques mais il arrive parfois qu'ils aient déjà débuté la maladie sans en avoir conscience. Les consultations s'étendent sur une durée de 3 mois environ respectant quatre étapes successives (**figure 1**), dont le but est de permettre une prise de décision mature et de limiter les conséquences éventuellement néfastes du test. La majorité des équipes françaises impliquées dans le domaine sont réunies au sein du Groupe Français de Neurogénétique Présymptomatique afin d'échanger leur expérience et d'optimiser la prise en charge des candidats (**tableau 1**).

Figure 1 : Structure et objectifs de la démarche

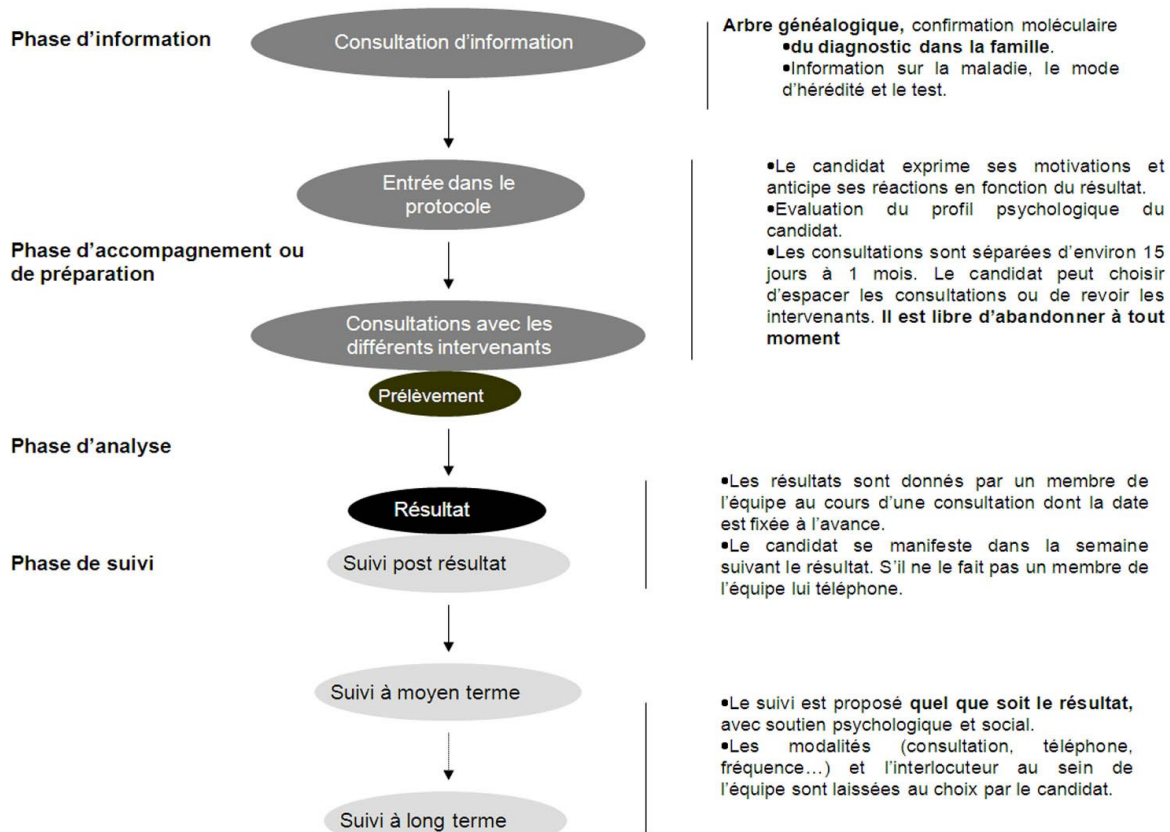


Tableau 1. Principes éthiques à l'origine de la démarche d'encadrement du DPS

- Communication : le candidat doit bénéficier d'une information relative à la maladie, son mode de transmission et le déroulement du test.
- Autonomie : le candidat doit prendre une décision qui reflète son choix personnel et résulte d'une bonne information et d'un temps de réflexion suffisant.
- Liberté : la décision du candidat ne doit pas être soumise à l'influence d'un tiers. Il est libre de ne pas savoir .
- Non maléfice : l'issue du test ne doit pas être néfaste pour le candidat.
- Bénéfice : le candidat doit tirer un bénéfice du test.
- Justice : chaque citoyen doit pouvoir bénéficier du test s'il le souhaite, sans contrainte financière.

La première consultation fournit au candidat une information détaillée des caractéristiques cliniques et génétiques de la maladie, des modalités de la démarche, ainsi que des limites de l'analyse moléculaire, et permet le recueil des renseignements personnels et familiaux. Par la suite, le candidat rencontre les autres intervenants, ce qui l'amène progressivement à préciser ses motivations et appréhender les conséquences d'un bon ou d'un mauvais résultat sur sa vie personnelle, familiale et sociale. Les membres de l'équipe essaient d'aider le candidat pour qu'il soit capable de prendre une décision qu'il ne regrettera pas, sans pour autant porter de jugement sur le bien-fondé de ses motivations. Parallèlement, il est indispensable d'obtenir la confirmation moléculaire de la maladie chez un apparenté symptomatique si cela n'a pas été fait auparavant, de façon à ne pas livrer un résultat faussement rassurant, car ne correspondant pas à la maladie présente dans la famille. Les candidats sont incités à venir accompagnés par un proche (parent ou ami) qui pourra leur apporter un soutien tout au long de la démarche. A l'issue de ces consultations, des prélèvements sanguins sont réalisés après recueil d'un consentement écrit signé. Bien qu'il soit rarement proposé au candidat de différer la décision de faire le test, cela est parfois nécessaire si l'équipe estime qu'il n'est pas en mesure d'affronter un résultat (pour cause de dépression et d'anxiété majeure en général). Le résultat est rendu oralement par le généticien au cours d'un rendez-vous fixé à l'avance. Le candidat est libre d'abandonner ou de suspendre la démarche à tout moment, y compris le jour du résultat. Des consultations de suivi sont recommandées à tous les candidats quel que soit leur résultat ; la première au cours de la semaine qui suit, puis d'autres à moyen et à long terme et à la demande de la personne et de son entourage.

III EXPÉRIENCE DANS LA MH

III.1 ATTITUDES DES SUJETS À RISQUE

Alors que les études réalisées avant que le DPS soit techniquement faisable laissaient présager une forte demande émanant des personnes à risque vis-à-vis de la MH (jusqu'à 80% des individus interrogés affirmaient qu'ils feraient un DPS si celui-ci était disponible), il s'avère que la participation à cette démarche (jusqu'au résultat) est faible et correspond environ à 5-20 % de la population à risque (5,6,7). En France entre 1993 et 2000, environ 9% de la population à risque pour la MH est venue consulter dans un centre pluridisciplinaire (8), le nombre de demandes restant stable d'une année à l'autre. Parmi ces candidats au DPS, seuls 55% ont effectivement été au bout de la démarche jusqu'à l'obtention du résultat moléculaire, ce qui représente 5% de l'ensemble de la population à risque de 50%. Le fait que près de la moitié (45%) des demandeurs décident de ne pas poursuivre la démarche confirme l'importance de laisser un délai de réflexion suffisant aux candidats et d'adopter une attitude non directive de la part des membres de l'équipe pluridisciplinaire, permettant une prise de décision que les candidats n'auraient pas à regretter ultérieurement. La grande majorité des abandons survient à l'issue de la consultation initiale d'information tandis que le nombre d'abandon est faible par la suite.

III.2 CARACTÉRISTIQUES DES CANDIDATS

Les études menées dans la MH depuis le milieu des années 80 ont permis d'obtenir de nombreux renseignements sur les candidats au DPS. Les caractéristiques des candidats sont globalement comparables d'une étude à l'autre. Les principales données concernant les candidats français sont présentées ici.

Risque a priori des candidats

L'immense majorité des candidats (95%) possède un risque a priori de 50% d'avoir hérité l'allèle muté d'un des parents qui est atteint (père ou mère). Les autres ont un risque de 25%, ce qui signifie que l'un de leurs grands-parents est malade et que le parent potentiellement transmetteur ne connaît pas son statut génétique. Cette situation peut générer des conflits d'intérêt -toutefois rarement observés en pratique- dans la mesure où le DPS peut dévoiler le statut du parent alors qu'il ne le souhaite pas.

Données socio-démographiques

Les caractéristiques sociodémographiques des candidats au DPS sont habituellement comparables à celles de la population générale hormis une récurrente sur représentation des femmes (sexe ratio H/F entre 1/1,5 et 1/2 suivant les études) et des catégories socioprofessionnelles élevées (7,8). La sur représentation féminine s'expliquerait par une

plus grande implication des femmes dans la vie familiale ou dans un projet parental ainsi qu'une volonté accrue de faire face aux décisions difficiles et à leurs conséquences (7). En France, l'âge moyen des candidats lors de la 1^{ère} consultation se situe autour de 34 ans. La majorité des candidats vivent en couple et la moitié a déjà des enfants.

Motivations des candidats

La motivation la plus fréquemment avancée par les candidats est celle de la levée d'une incertitude devenue pour eux insupportable. La deuxième motivation la plus fréquente est représentée par un projet parental, ce qui était attendu en raison de l'âge moyen des candidats autour de la trentaine : certains souhaitent, s'ils sont porteurs de l'allèle muté, demander un diagnostic prénatal (DPN) afin de ne pas donner naissance à un enfant qui sera plus tard atteint ; d'autres, plus rares, renonceront à avoir des enfants s'ils sont porteurs. Les autres motivations communément citées concernent l'information de la descendance, les projets professionnels ou financiers, ou la préparation de l'avenir.

III.3 RÉSULTATS ET CONSÉQUENCES DU DPS

Plusieurs études dans la MH ont révélé un plus grand nombre de sujets non porteurs de la mutation parmi les candidats testés par rapport à la proportion théoriquement attendue de 50-50 (6,8). Ceci peut s'expliquer de plusieurs façons : 1) les personnes qui ont débuté la maladie ne sont plus des candidats potentiels pour un DPS ; 2) certains sujets ont dépassé l'âge moyen de début de la maladie entraînant une diminution de leur risque théorique ; 3) certaines études incluaient des personnes à risque de 25%.

Il est intéressant de relever que les membres de l'équipe pluridisciplinaire avaient noté au cours de la démarche des signes discrets chez certains candidats laissant suspecter un début de la MH (8). Ces candidats n'avaient évidemment pas conscience de ces signes. Parmi ceux qui ont finalement été testés, un tiers a reçu un résultat favorable signifiant donc que les doutes de l'équipe vis à vis d'une atteinte frustrée étaient infondés. Ceci met tout particulièrement l'accent sur la prudence à adopter dans la prise en charge de tels candidats et sur la nécessité de se baser sur la nature de leur demande qu'il faut intégrer dans une démarche classique de DPS.

Les candidats testés répondent favorablement au suivi qui leur est proposé quelque soit le résultat ($\frac{34}{100}$; des sujets sont suivis en France). Ceci a permis de constater que le résultat a peu de répercussions à court terme sur l'attitude reproductive des couples concernés. En effet, un nombre équivalent de grossesses est observé chez les candidats testés, qu'ils soient porteurs ou non de la mutation.. Seulement la moitié des grossesses à risque a fait l'objet d'un DPN. La fréquence des effets indésirables (idées suicidaires, tentative de suicide, suicide, hospitalisation en psychiatrie, détresse psychologique, dépression, séparation conjugale, sentiment de culpabilité) avoisine les 15% des candidats suivis (8,9), ce qui

concourt à justifier la nécessité de la prise en charge intensive proposée lors de la réalisation d'un DPS. Il convient tout de même de préciser la rareté des réactions catastrophiques (suicides, tentatives de suicide, hospitalisations en psychiatrie) qui ne représentent que 1-2% des cas (8,10). Ces réactions catastrophiques ont été constatées aussi bien après un résultat défavorable que favorable, ce qui illustre les difficultés d'adaptation d'un individu à la connaissance de son statut génétique. Ce processus d'adaptation est difficile et nécessite aussi du temps.

IV EXTENSION AUX AUTRES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES HÉRÉDITAIRES

IV.1 MALADIES DE SÉVÉRITÉ COMPARABLE À LA MH

Plusieurs maladies neurodégénératives héréditaires de révélation tardive et de gravité comparable à la MH peuvent aujourd'hui être diagnostiquées sur un plan moléculaire, élargissant le champ d'application du DPS. C'est le cas des ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes ou SCA (*Spino-Cerebellar Ataxia*), des maladies à prion familiales, des formes familiales de maladie d'Alzheimer ou de sclérose latérale amyotrophique, des démences vasculaires (CADASIL)... La prise en charge des candidats au DPS de telles maladies s'inscrit logiquement dans une démarche identique à celle mise en place pour la MH. L'expérience française dans les SCA révèle des similitudes avec la MH en ce qui concerne les caractéristiques et les attitudes des candidats, ainsi que les conséquences du test (8).

IV.2 MALADIES MOINS SÉVÈRES QUE LA MH OU AVEC BÉNÉFICE MÉDICAL

D'autres maladies neurodégénératives héréditaires considérées comme moins sévères comme la maladie de Charcot-Marie-Tooth, la myopathie facio-scapulo-humérale et les paraplégies spastiques héréditaires, ou pouvant bénéficier d'une surveillance médicale avec prise en charge symptomatique de certaines complications en particulier cardiaque comme dans la maladie de Steinert ou dans les laminopathies A/C, peuvent également faire l'objet d'une demande de DPS. La prise en charge est alors adaptée aux caractéristiques de l'affection considérée (âge de début, sévérité, existence de mesures préventives ou thérapeutiques efficaces, possibilité d'orientation professionnelle, pénétrance des mutations), mais elle doit toujours respecter un délai minimum de réflexion entre la consultation d'information et les deux prélèvements sanguins pour l'analyse génétique. Le protocole de consultations est allégé par rapport à ce qui est proposé dans les affections sévères, avec une phase de préparation beaucoup plus courte mais un entretien psychologique est hautement recommandé.

IV.3 PARTICULARITÉ DU DPS CHEZ LES MINEURS

La problématique du DPS dans le cas des maladies neurodégénérative ne s'applique, dans le cas des mineurs, pas seulement aux maladies autosomiques dominantes mais également à des maladies autosomiques récessives (exemple : ataxie de Friedreich) ou à des maladies liées à l'X (exemple : adrénoleucodystrophie), pouvant débuter à un âge variable. Les questions d'ordre éthique ou psychologiques que soulèvent le DPS chez les sujets majeurs sont bien évidemment renforcées dans le cas des mineurs. Le cadre légal (décret 2000-570 du 23 juin 2000, modifié le 6 août 2004) stipule que les examens à visées génétiques ne peuvent être prescrits chez le mineur que s'il peut bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates, ce qui est rarement le cas dans les affections neurodégénératives pour lesquels il n'existe souvent pas de traitement curatif. De plus, la demande de DPS chez le mineur est souvent motivée ou influencée par les parents ou de la famille, ce qui peut entraver son autonomie. Le rôle de l'équipe pluridisciplinaire est d'écouter la demande de l'enfant/adolescent et celle des parents puis d'envisager avec eux les différents enjeux du DPS. En principe, si le DPS pour les maladies neurodégénératives n'est pas recevable chez les enfants très jeunes, il peut être envisagé chez les adolescents à condition que ceux-ci soient impliqués personnellement dans la démarche. L'attitude des équipes médicales est également modulée dans les (rares) cas pour lesquels il existe un bénéfice médical pour l'enfant de connaître son statut génétique, comme par exemple la surveillance cardiaque qui est recommandée à partir de 10-12 ans pour la maladie de Steinert ou les laminopathies A/C ou bien dans les cas (également rares en pratique) où une orientation professionnelle est en jeu.

La préparation et le temps de réflexion revêtent, dans le cas des mineurs, un caractère essentiel et il est important de veiller à ce que le test ne soit pas un moyen de résoudre un conflit familial ni des préoccupations concernant le bien-être personnel des parents ou leur décision d'avoir d'autres enfants. Les parents, en conduisant leur enfant à demander un DPN cherchent souvent à être rassurés (c'est-à-dire qu'ils attendent un bon résultat) ce qui ne survient que dans 50 à 75% des cas, selon le mode de transmission de la maladie considérée.

CONCLUSION

Le bénéfice lié à l'encadrement du DPS dans la MH par une prise en charge pluridisciplinaire respectant les principes éthiques et le temps de réflexion des candidats est aujourd'hui bien établi. En France, l'activité de DPS est encadrée légalement et nécessite la déclaration obligatoire de l'équipe au ministère de la santé. Le récent décret traduit la reconnaissance, par le conseil d'état, du caractère spécifique des tests présymptomatiques par rapport aux tests diagnostiques, et de la nécessité d'une équipe pluridisciplinaire pour répondre de façon appropriée à la demande de DPS, et en limiter les éventuelles

conséquences néfastes.

Dans tous les cas, il faut garder à l'esprit les deux points suivants : 1) la perception d'une affection génétique par les familles peut être différente de celle que nous pouvons en avoir en tant que membres des équipes médicales ; 2) le fait d'apprendre son statut génétique n'est jamais sans conséquences pour les candidats et a invariablement des répercussions sur le plan personnel et familial, sans corrélation avec la sévérité relative de l'affection considérée.

V ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Harper P.S. : What do we mean by genetic testing? J Med Genet 1997 ; 34 : 749-52.
- (10) Almquist E.W., Bloch M., Brinkman R., Craufurd D., Hayden M.R. : A worldwide assessment of the frequency of suicide, suicide attempts, or psychiatric hospitalization after predictive testing for Huntington disease. Am J Hum Genet 1999 ; 64 : 1293-304.
- (2) Huntington's Disease Collaborative Research Group : A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. Cell 1993 ; 72 : 971-83.
- (3) International Huntington Association and World Federation of Neurology : Ethical issues, policy statement on Huntington disease molecular genetics, and predictive tests. J Med Genet 1990 ; 27 : 34-8.
- (4) International Huntington Association and World Federation of Neurology : Guidelines for the molecular genetics predictive tests in Huntington disease. Neurology 1994 ; 44 : 1533-6.
- (5) Tibben A., Frets P.G., van de Kamp J.J.P., et coll. : Presymptomatic DNA-testing for Huntington disease : pretest attitudes and expectations of applicants and their partners in the Dutch program. Am J Med Genet 1993 ; 48 : 10-6.
- (6) Laccone F., Engel U., Holinski-Feder E., et coll. : DNA analysis of Huntington's disease : five years of experience in Germany, Austrian, and Switzerland. Neurology 1999 ; 53 : 801-6.
- (7) Harper P.S., Lim C., Craufurd D. : Ten Years of presymptomatic testing for Huntington's disease : the experience of the UK Huntington's Disease Prediction Consortium. J Med Genet 2000 ; 37 : 567-71.

- (8) Goizet C., Lesca G., Dürr A. : on behalf of the French Group for Presymptomatic Testing in Neurogenetic Disorders. Presymptomatic testing in Huntington's disease and Autosomal Dominant Cerebellar Ataxias. *Neurology* 2002 ; 59 : 1330-7.
- (9) Lawson K., Wiggins S., Green T., Adam S., Bloch M., Hayden M.R : Adverse psychological events occurring in the first year after predictive testing for Huntington's Disease. *J Med Genet* 1996 ; 33 : 856-62.