
Tests présymptomatiques en neurogénétique

Un des faits nouveaux en génétique médicale est d'avoir montré que les maladies héréditaires à révélation tardive sont plus nombreuses et plus fréquentes que l'on croyait. On peut estimer qu'environ 1 %, peut-être plus, de la population d'âge adulte est concerné par ces pathologies. Différentes maladies, la plupart de nature neurodégénérative, sont concernées. De nombreux gènes sont déjà identifiés et l'hétérogénéité génétique s'est révélée très importante. Ces connaissances génétiques permettent donc un diagnostic présymptomatique par analyse moléculaire chez le sujet à risque élevé pour ces affections.

Certaines de ces maladies sont monogéniques dans la totalité ou la quasi-totalité des cas, telles la maladie de Huntington ou la dystrophie myotonique de Steinert ; d'autres au contraire sont des sous-entités mendéliennes de maladies qui, dans la grande majorité des cas seront multifactorielles, citons les démences de type Alzheimer, ou la maladie de Parkinson (tableau I). Il est cependant troublant de noter que dans le cas de la maladie de Parkinson les formes héréditaires monogéniques ne se distinguent pas des formes dites « sporadiques ou idiopathiques » de la même maladie, autant en ce qui concerne l'âge de début de la maladie et la progression. Ces maladies se transmettent dans la majorité des cas selon un mode dominant autosomique, parfois avec une pénétrance réduite. Certaines sont très graves, aucun traitement préventif ou curatif n'existe ; d'autres peuvent être traitées, ou prévenues avec une efficacité variable selon la maladie.

De façon schématique, un test génétique peut être proposé dans trois situations différentes. La première est de confirmer le diagnostic d'une maladie génétique chez une personne ayant des symptômes ; le test peut alors être considéré comme un moyen de porter avec certitude un diagnostic évoqué cliniquement. La deuxième situation concerne les maladies neurologiques à révélation tardive ; elles peuvent susciter une demande de diagnostic présymptomatique, « faire un test génétique » avant que des signes de la maladie héréditaire soient apparus. Être porteur, développer la maladie et risquer de la transmettre, ou ne pas être porteur et ne pas transmettre la maladie sont les deux résultats possibles dans cette deuxième situation. La troisième situation est le diagnostic prénatal pour un fœtus à risque, acte controversé et difficile dans les maladies qui se manifestent à l'âge adulte. Nous centrerons cette revue sur les tests présymptomatiques et leurs conséquences sur les demandes de diagnostic prénatal.

Interrogations face au test présymptomatique

Un premier niveau de la réflexion, « faire ou ne pas faire un test prédictif », s'organise autour des possibilités de traitement ou de prévention. Il serait idéal de transformer un test présymptomatique en test de « dépistage », terme qui implique un traitement ou une prévention comme conséquence immédiate du test. La question de faire ou de ne pas faire serait obsolète. Les possibilités de prévention s'étalent entre le dépistage, c'est-à-dire la possibilité d'une prévention maximale (par exemple, chirurgie préventive dans le cas des cancers de la thyroïde dans la néoplasie endocrine multiple de type II), et le test « brut » sans possibilité de traitement et de prévention après un résultat défavorable, dans le cas de maladies neurodégénératives dont l'exemple le plus connu est celui de la maladie de Huntington, mais d'autres sont cités dans le tableau I. Entre ces deux extrêmes, les maladies s'échelonnent avec une possibilité de prévention ou de traitement plus ou moins efficaces (surveillance renforcée voire mastectomie et ovariectomie dans le cancer du sein dû à une mutation BRCA1). Selon la pathologie, le degré d'intervention possible varie et ceci est schématiquement présenté dans la figure 1.

Tableau I : Exemples de maladies neurodégénératives héréditaires pour lesquelles existent des formes héréditaires et pour lesquelles un test prédictif est possible dans certains sous-groupes génétiques

Maladie	Forme(s) monogénique(s) Prévalence en Europe	Principaux gènes impliqués	Formes non génétiques
Maladies de Huntington	0,5-1/10 000	<i>IT15</i> (90 %), <i>HDL2</i> (< 1 %), <i>PrP</i> (< 1 %)	–
Maladie d'Alzheimer	1/10 000	<i>APP</i> , <i>PSEN1</i> , <i>PSEN2</i>	+++
Maladie de Creutzfeld-Jakob	< 1/100 000	<i>PrP</i>	+
Maladie de Parkinson	1/5 000	α -synuclein, <i>Parkin</i> , <i>UCHL-1</i> , <i>Pink1</i> , <i>DJ1</i> , <i>LRRK2</i>	+++
Sclérose latérale amyotrophique	Oui	<i>SOD1</i>	++
Ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes	3-5/100 000	<i>SCA1-27</i>	–
Paraparésies spastiques autosomiques dominantes	2-3/100 000 ?	<i>SPG3</i> , 4, 6, 8, 9, 10, 12, 13, 17, 19	–
Myotonie de Steinert	1/25 000	<i>DM1</i> , <i>DM2</i>	–

–, +, ++, +++ : proportion de formes non génétiques (pourcentages exacts difficiles à estimer)

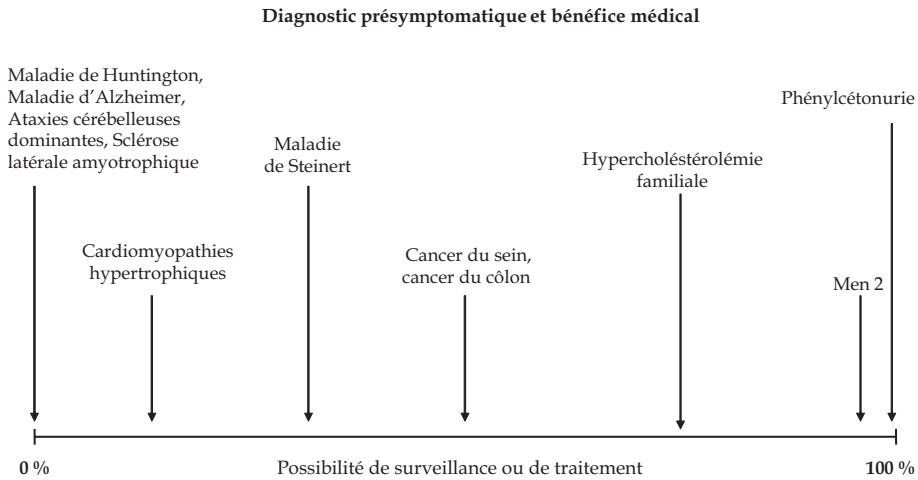


Figure 1 : Degrés d'intervention possibles selon la pathologie

La prise de décision chez la personne à risque prendra en compte les possibilités de prévention et le vécu de la maladie chez le membre atteint de la famille. En effet, une maladie jugée relativement bénigne pour les médecins mais associée à un vécu douloureux individuel et familial peut être à l'origine de demandes de test présymptomatique et même prénatal.

Pouvoir prédictif du test présymptomatique et ses limites

Il s'agit du deuxième niveau de discussion autour de la question de faire ou de ne pas faire un test prédictif. Selon la maladie, le pouvoir prédictif du test est très différent. A priori, la valeur prédictive est claire pour les maladies monogéniques avec une pénétrance complète : si vous êtes porteur, vous allez développer la maladie. Mais quand et comment ? L'âge de début de la maladie est souvent très variable pour les maladies de transmission dominante, même à révélation tardive : en moyenne entre 30 et 50 ans mais des formes après 60 ans ne sont pas rares. La pénétrance incomplète de la mutation et l'expressivité clinique variable de la maladie sont à la base du faible pouvoir prédictif pour beaucoup de maladies dominantes, à révélation tardive. Le test génétique ne permet donc pas réellement de prédire précisément l'avenir de la personne porteuse. Quels seront l'âge de début, l'évolution et la gravité ? Le test génétique détermine un génotype mais non pas un phénotype. Ainsi, le pouvoir prédictif du test génétique est à la fois fort car il donne une quasi-certitude d'être atteint en cas de résultat défavorable, mais il est aussi faible car il est incapable de prédire le début et l'évolution.

Dans les maladies multifactorielles qui relèvent tout à la fois de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux, le pouvoir prédictif du test génétique est très faible. En effet, les facteurs génétiques impliqués sont largement répandus dans la population générale et bon nombre de personnes porteuses d'un de ces facteurs ne développeront jamais la maladie. Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, l'allèle E4 de l'apolipoprotéine (ApoE4) est un facteur de risque important avec un risque augmenté d'un facteur de 2 à 3 chez les hétérozygotes et de 7 à 9 chez les homozygotes. Le test génétique est peu contributif pour confirmer la maladie chez une personne malade, puisque d'authentiques patients avec une maladie d'Alzheimer ne portent pas l'allèle E4. Pour l'instant, le test génétique et la révélation de ce facteur de risque n'ont aucune utilité clinique chez une personne saine.

La prédiction est donc très relative, il s'agit plus de la révélation d'un statut génétique que de l'état clinique et les personnes à risque doivent connaître les incertitudes médicales quant à la prédiction *per se*.

Le diagnostic présymptomatique ne se conçoit donc actuellement que chez une personne à risque pour une affection monogénique qui souhaite réellement connaître son statut génétique après le diagnostic de l'affection chez un malade dans la famille, sans en tirer un bénéfice médical immédiat et en acceptant les incertitudes quant aux détails cliniques.

Exemple de la maladie de Huntington

La maladie de Huntington (MH) a donné lieu à la réflexion la plus approfondie et bénéficie du plus grand recul dans la pratique de tests présymptomatiques. Cette maladie est la première pour laquelle un test présymptomatique devint techniquement possible par une analyse indirecte dès la fin des années 1980 et fiable, par analyse directe, depuis 1993 avec la découverte du gène responsable de la maladie et de sa mutation causale. C'est une maladie de transmission autosomique dominante et c'est par ailleurs une histoire familiale de troubles psychiatriques, cognitifs et de comportement ou mouvements anormaux qui est très souvent retrouvée. Il s'agit d'une maladie héréditaire rare avec une prévalence estimée à 0,5 à 1/10 000 en Europe et qui touche toutes les ethnies (Bates et coll., 2002). La base moléculaire de la maladie de Huntington est l'expansion anormale d'un trinuéclotide CAG (cytosine, adénine, guanine) dans le premier exon du gène *IT15* codant la huntingtine ; ce gène est localisé sur le bras court du chromosome 4. Le nombre de répétitions est inférieur à 30 sur les chromosomes normaux et supérieur ou égal à 36 chez les patients. Dans la majorité des cas, la longueur de l'expansion se situe entre 40 et 45 CAG. Il existe une corrélation inverse entre le nombre de CAG et l'âge de début, la sévérité clinique et l'intensité des lésions neuropathologiques mais il existe d'importantes variations individuelles.

Plus le nombre de répétitions est grand, plus l'âge de début est précoce. Néanmoins, le nombre de répétitions CAG ne permet pas de prédire précisément l'âge de début ou la rapidité d'aggravation de la maladie chez un patient donné. Dans la plupart des cas, l'instabilité de la répétition pendant la transmission a pour conséquence l'augmentation de quelques unités du nombre des triplets CAG chez l'enfant porteur. Dans quelques cas rares, la transmission paternelle s'accompagne d'une grande augmentation de la longueur de l'expansion, qui peut dépasser alors 60 répétitions CAG, et être à l'origine de cas juvéniles de la maladie.

L'hétérogénéité génétique est prouvée depuis la découverte d'un second gène *JPH3* (Holmes et coll., 2001). Le phénotype de la MH due à une mutation dans *IT15* ou *JPH3* ne se distingue pas cliniquement mais il a été montré que *JPH3* est beaucoup plus fréquemment associé à une MH chez les patients d'origine africaine (30 % en Afrique du Sud parmi les formes cliniquement établies de MH ; Krause et coll., 2002). De plus, les formes adultes de l'atrophie dentato-rubropallido-luysienne (DRPLA), beaucoup plus fréquentes au Japon qu'en Europe, peuvent mimer une maladie de Huntington.

En France, la mise en place d'une structure d'accueil pour le test présymptomatique de la maladie de Huntington dès 1992 permet aujourd'hui de connaître mieux les motivations et les souhaits des demandeurs, les conséquences de la prédiction sur leur vie et la descendance et l'intérêt d'une structure de prise en charge multidisciplinaire.

Une réflexion internationale a conduit à l'élaboration de règles qui encadrent les bonnes pratiques du diagnostic présymptomatique de la maladie de Huntington (*International Huntington Association* et *World Federation of Neurology*, 1994). Cinq principes sont mis en avant : bénéfique, autonomie, choix éclairé, confidentialité, et égalité. Dans ce cadre, le bénéfique n'est pas thérapeutique et dépend de la demande individuelle de la personne à risque au test. Le principe d'autonomie requiert que le test ne soit demandé qu'à titre individuel et par une personne majeure. Le choix éclairé nécessite de délivrer une information aussi complète que possible sur la maladie et ses caractéristiques génétiques ainsi que les différentes options en matière de test. La confidentialité est capitale pour l'avenir de la personne à risque, surtout si elle reçoit une réponse défavorable. Enfin, le principe d'égalité s'applique aux possibilités d'accès de la personne à risque aux centres qui pratiquent le test présymptomatique sans discrimination de nature financière. Il est clair qu'un diagnostic présymptomatique n'est utile que s'il est à l'origine d'une prise en charge médicale et psychologique.

Afin de prendre en compte les exigences du choix informé, le déroulement du test présymptomatique dans le temps et la prise en charge de la personne à risque par une équipe pluridisciplinaire sont particulièrement importants. La composition de l'équipe reflète les problèmes soulevés par la maladie concernée : généticien et neurologue connaissant la maladie ; psychologue

averti de la transmission autosomique dominante et du devenir des personnes à risque après le test ; assistante sociale au courant des enjeux sociaux et des conséquences dans le domaine des assurances ; et infirmière de génétique consciente de la nécessité du déroulement des entretiens dans le temps et de la disponibilité de l'équipe. L'existence de plusieurs interlocuteurs va permettre une réflexion variée en raison de leurs approches différentes de la maladie, afin de prendre en compte la spécificité de chaque demande. Il est intéressant de constater que le désir de savoir est le moteur le plus grand pour faire le test et que même une grossesse en cours n'est pas plus incitative à faire un test (Lesca et coll., 2002).

Un cadre de trois entretiens après le premier contact jusqu'à la prise de décision et le prélèvement sanguin est proposé : une consultation avec le psychologue, une avec l'assistante sociale et une dernière avec le généticien. Les personnes à risque connaissent le nom des intervenants, une brochure leur est remise avec le numéro de téléphone direct qui permet une organisation adaptée des rendez-vous successifs. La possibilité de rencontrer un psychiatre ou faire un test de mémoire, pour détecter les premiers signes de la maladie, est également offerte. La consultation a été mise en place dès 1992 à l'Hôpital de la Salpêtrière. Aujourd'hui, 15 centres nationaux prennent en charge les demandes.

Depuis la mise en place de notre centre⁶⁰, 984 personnes à risque sont venues à cette consultation pour demander un test présymptomatique, 527 (55 %) ont continué la démarche en rencontrant l'ensemble des membres de la consultation, dont 352 ont obtenu le résultat. Trois chiffres soulignent l'importance du temps dans la réflexion de la personne à risque : seules 20 % des personnes à risque formulent une demande de test ; une personne sur deux ne poursuit pas sa démarche après le premier entretien ; une personne sur dix choisit de suspendre sa démarche entre le premier entretien et la prise de sang (Goizet et coll., 2002).

Existe-t-il une différence entre ceux qui poursuivent et ceux qui ne souhaitent pas aller jusqu'au bout de leur demande de diagnostic présymptomatique ? Une étude réalisée dans notre équipe a montré que ceux qui poursuivent ont plusieurs motivations et sont plus orientés vers un projet parental, ou ont déjà des enfants et souhaitent informer leurs enfants de leur risque. En revanche, ceux qui abandonnent ont une connaissance récente de leur risque et un nombre plus limité de motivations. C'est dans cet esprit que le décret du 23 juin 2000 limite la prescription des tests présymptomatiques à l'intervention d'équipes pluridisciplinaires, rassemblant les compétences médicales nécessaires : « Chez une personne asymptomatique, mais présentant des antécédents familiaux, la prescription d'un examen des caractéristiques

génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle. Cette consultation doit être effectuée par un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques. Cette équipe doit se doter d'un protocole type de prise en charge et être déclarée au Ministère chargé de la santé... » (Art. 145-15-5). Dans le même décret, la réalisation de ce test chez un mineur est interdite, sauf si ce dernier ou sa famille peut bénéficier personnellement de mesures préventives ou curatives immédiates.

Le test présymptomatique est loin d'être un acte médical neutre. Le résultat équivaut soit à une condamnation, soit à une libération. Quel est l'impact du résultat et les conséquences d'un résultat défavorable ?

Dans la maladie de Huntington, une étude multicentrique montre que, dans ces structures, la proportion d'événements indésirables graves en rapport avec le test présymptomatique reste limitée que le résultat soit défavorable ou non (Almqvist et coll., 1999). Les porteurs sont plus souvent déprimés (56 %) et vont moins bien que les non-porteurs. Néanmoins, 31% des non-porteurs sont déprimés aussi et nécessitent un suivi. Ceci souligne que les entretiens avec des intervenants différents, respectueux du choix de la personne à risque, jouent un rôle crucial dans la préparation au résultat et au suivi ultérieur. Même après un résultat favorable, le temps pour guérir du fait d'être à risque est important à prendre en considération (Gargiulo, 1999). Le temps pour « guérir » du risque est individuel et il est très clairement plus court pour le conjoint que pour la personne à risque dont l'état « d'être à risque » fait partie de son identité.

Des réactions paradoxales peuvent se produire chez les non-porteurs du gène après l'annonce du résultat. Le remaniement identitaire est important, car certaines personnes à risque avaient construit toute leur vie en fonction de l'idée d'être porteurs. D'autres développent une culpabilité du survivant, par rapport à d'autres membres de la fratrie. L'annonce d'un résultat favorable ne permet pas une récupération psychologique immédiate. Il faut du temps pour assimiler cette information, qui remet parfois en question tout un projet de vie.

Le diagnostic prénatal n'est pas une conséquence directe du test présymptomatique. Ceci a été montré par les équipes canadiennes et plus récemment par un groupe de travail européen (Evers-Kiebooms et coll., 2002a). Le diagnostic prénatal dans les maladies récessives graves se justifie non seulement par le fait que le risque pour la descendance n'est que 25 % mais aussi parce que les parents ne seront pas atteints de la maladie. En revanche, la situation est radicalement différente dans le cas des maladies dominantes car le parent transmetteur va être malade et statistiquement un fœtus sur 2 sera porteur conduisant à une interruption de grossesse. Ceci change la vision de faire naître un enfant dans un monde avec un parent malade. Enfin, plus de femmes que d'hommes sont demandeuses du test présymptomatique et donc

plus de futures mères sont concernées par le fait de savoir qu'elles vont devenir malades et de transmettre la maladie. Le nombre de demandes du test présymptomatique a eu tendance à augmenter après la découverte du gène responsable mais les demandes de diagnostic prénatal après un test défavorable sont restées faibles. En effet, parmi les porteurs européens, 85 % n'ont pas eu de grossesse suite au résultat comparé aux 72 % des non-porteurs (Evers-Kiebooms et coll., 2002b). Parmi les porteurs qui ont eu des grossesses, 60 % ont demandé un diagnostic prénatal. Il faut savoir que l'âge moyen de demande de diagnostic présymptomatique est 30 ans ce qui signifie que la majorité des personnes qui demandent un diagnostic pour elles-mêmes ont déjà des enfants. Il a été montré également qu'une grossesse en cours ne conduit pas automatiquement à la réalisation d'un test prénatal (Lesca et coll., 2002).

Autres maladies neurodégénératives pour lesquelles un test présymptomatique est possible

Les personnes à risque pour d'autres maladies neurodégénératives peuvent maintenant demander un test présymptomatique (tableau I). Cependant, les gènes impliqués sont connus depuis moins longtemps et certaines de ces pathologies sont très rares d'où une expérience plus limitée. Notre expérience concerne surtout les ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes causées par les mutations des gènes SCA (*spinocerebellar ataxia*) 1, 2, 3, 6 et 7 pour lesquelles des différences avec la maladie de Huntington sont mises en évidence. En termes de motivations, les personnes à risque pour une ataxie cérébelleuse dominante mettent en avant leur crainte d'être atteintes, rare chez les personnes à risque pour la maladie de Huntington (24 % *versus* 7 %). En revanche, le désir de savoir est plus grand chez les personnes à risque pour la maladie de Huntington (57 % *versus* 35 %), de même que le souhait d'informer les enfants (25 % *versus* 8 %) (Goizet et coll., 2002). Ceci souligne la difficulté supplémentaire des personnes à risque dans la maladie de Huntington, du fait qu'elles savent qu'elles ne vont pas se rendre compte d'un début de la maladie en raison de l'anosognosie inhérente à l'affection, très différente d'un déni actif. Les personnes à risque pour une ataxie cérébelleuse dominante sont au contraire les premières à s'apercevoir du début des troubles alors que dans la maladie de Huntington, c'est l'entourage. D'autres différences sont notables. Ainsi, le problème de la transmission à la descendance est plus important dans les SCA que dans la maladie de Huntington. Ce fait est à rapprocher de l'observation que les grossesses chez un couple porteur s'accompagnent beaucoup plus souvent d'une demande de diagnostic prénatal dans les SCA que dans la maladie de Huntington. Néanmoins, ces différences de motivations entre les groupes de personnes à risque n'empêchent pas la survenue d'événements indésirables

(dépression ou autres) après le résultat du test pour ces deux pathologies. Ceci souligne l'intérêt de la prise en charge pluridisciplinaire au long cours pour toutes ces maladies bien qu'elles présentent des particularités dans leurs manifestations (présence de troubles du comportement ou non) et de leur progression (perte d'autonomie ou décès rapide *versus* maladie à progression lente sans retentissement sur l'espérance de vie).

D'autres questions seront abordées avec de nouvelles pathologies. Par exemple dans le cas de la maladie de Huntington ou des SCA, la pénétrance est complète impliquant qu'être porteur signifie obligatoirement développer la maladie. Dans des paraplégies spastiques autosomiques dominantes (SPG4, par exemple) ou avec certaines mutations de la maladie de Creutzfeld-Jakob (E200K, par exemple), la pénétrance est incomplète. Le fait de pouvoir encore échapper à la maladie après un résultat défavorable a forcément une influence sur la décision de faire ou non le test présymptomatique.

En conclusion, la consultation de diagnostic présymptomatique doit être réalisée par une équipe pluridisciplinaire accueillant le demandeur dans le respect de la temporalité de la prise de décision et d'une annonce difficile. L'objectif d'éclairer une personne sur son statut génétique sans pouvoir lui proposer une prévention ou de traitement doit être mené sans précipitation.

Alexandra Dürr

*Département de génétique cytogénétique et embryologie
Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris*

BIBLIOGRAPHIE

ALMQVIST EW, BLOCH M, BRINKMAN R, CRAUFURD D, HAYDEN MR, et coll. 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** : 1293-1304

BATES G, HARPER PS, JONES PS. Huntington's disease. 3rd ed. Oxford University Press, Oxford, UK, 2002 : 28-61

EVERS-KIEBOOMS G, ZOETEWIJ MW, HARPER PS. Prenatal testing for late onset neurogenetic diseases. EVERS-KIEBOOMS G, ZOETEWIJ MW, HARPER PS (eds). Bios Scientific Publishers Limited, Royame-Uni, 2002a : 219 p

EVERS-KIEBOOMS G, NYS K, HARPER PS, ZOETEWIJ M, DURR A, et coll. Predictive DNA-testing for Huntington's disease and reproductive decision making: a European collaborative study. *Eur J Hum Genet* 2002b, **10** : 167-176

GARGIULO M. Guérir du risque ? Numéro spécial médecine prédictive. Quelle place pour l'homme ? *Revue Laenec Médecine Santé Ethique* 1999, **3-4** : 16-19

GOIZET C, LESCA G, DURR A, THE FRENCH GROUP FOR PRESYMPTOMATIC TESTING IN NEUROGENETIC DISORDERS. Presymptomatic testing in Huntington's disease and autosomal dominant cerebellar ataxias. *Neurology* 2002, **59** : 1330-1336

HOLMES SE, O'HEARN E, ROSENBLATT A, CALLAHAN C, HWANG HS, et coll. A repeat expansion in the gene encoding junctophilin-3 is associated with Huntington disease-like 2. *Nat Genetics* 2001, **29** : 377-378

INTERNATIONAL HUNTINGTON ASSOCIATION, WORLD FEDERATION OF NEUROLOGY. Guidelines for the molecular genetics predictive tests in Huntington disease. *Neurology* 1994, **44** : 1533-1536

KRAUSE A, TEMLETT J, VAN DER MEYDEN K, ROSS CA, CALLAHAN C, MARGOLIS RL. CAG/CTG repeat expansions at the HDL2 locus are a common cause of Huntington disease in Black South Africans. *Am J Hum Genet* 2002, **71** : 528

LESCA G, GOIZET C, DURR A, THE FRENCH GROUP FOR PRESYMPTOMATIC TESTING IN NEUROGENETIC DISORDERS. Predictive testing in the context of pregnancy: experience in Huntington's disease and autosomal dominant cerebellar ataxia. *J Med Genet* 2002, **39** : 522-525