

CONSEIL GÉNÉTIQUE et maladies neuromusculaires

Le conseil génétique a pour but d'évaluer le risque de développer une maladie génétique ou que cette maladie se transmette à sa descendance ; il permet aussi de s'informer sur la maladie et sa prise en charge ainsi que sur les possibilités de tests génétiques. Cette démarche médicale et humaine s'appuie sur le diagnostic clinique et génétique de la maladie, qui permet d'en déterminer le mode et le risque de transmission ; elle prend en compte le contexte familial dans lequel elle s'inscrit.

Dans le cadre d'un conseil génétique, les tests génétiques permettent de déterminer son propre statut génétique ou celui d'un enfant à naître (diagnostic prénatal ou diagnostic préimplantatoire). Ces tests génétiques s'inscrivent dans un cadre légal. L'accompagnement psychologique proposé durant cette démarche contribue à la prise de décision ainsi qu'à l'anticipation des conséquences du résultat du test, qu'il soit favorable ou défavorable. Le recours à la consultation de conseil génétique est fréquent dans les maladies neuromusculaires. Il est particulièrement recommandé si un projet d'enfant est envisagé.

QU'EST-CE QUE le conseil génétique ?

Le conseil génétique consiste à informer une personne concernée par une maladie génétique sur le risque de transmission de cette maladie et ses conséquences pour elle-même et sa descendance, ainsi que les possibilités de dépistage de l'anomalie génétique. Cette démarche qui conduit à faire des choix d'avenir pour soi et/ou sa descendance est menée par un généticien, un conseiller en génétique et un psychologue.

Une maladie génétique dans la famille

La majorité des maladies neuromusculaires est d'origine génétique. Lorsqu'une maladie génétique est présente dans une famille, des questions se posent pour la personne atteinte et ses apparentés (frère, sœur, mère, père...) : on vient de me diagnostiquer une maladie neuromusculaire ; dois-je le dire à ma famille, si d'autres membres risquent d'être atteints eux aussi ? Comment le faire ? Comment savoir si je suis porteur de la même anomalie génétique que mon frère ou ma sœur ? Si je suis porteur de l'anomalie génétique responsable de la maladie, ai-je un risque de la développer ou de la transmettre ? Que dois-je faire

pour que mes futurs enfants ne soient pas atteints ?... Ces questions relèvent du conseil génétique.

Le conseil génétique : informer, estimer le risque et aider à la décision

Destiné aux personnes concernées par une maladie génétique, le conseil génétique a pour but :

- de les informer sur la maladie, ses différentes formes, ses manifestations, sa sévérité... ;
- d'estimer le risque de transmission de cette maladie ;
- d'envisager les conséquences de ce risque pour soi et sa descendance en fonction de sa position dans l'arbre généalogique familial et de la maladie (risque d'être porteur de l'anomalie génétique, de développer la maladie, de la transmettre) ;
- d'expliquer les possibilités pour gérer ces conséquences (effectuer un test génétique pour connaître son statut génétique, demander un diagnostic prénatal...) ;
- d'accompagner le cheminement de la personne (et/ou du couple) par rapport à ces différents choix, pour qu'elle puisse décider elle-même, au regard de sa situation, de ses projets, de ses valeurs.

recommandé, pour connaître le risque de transmission de la maladie avant de décider d'avoir un enfant. Il s'adresse aussi à toute personne qui s'interroge sur son propre statut génétique alors qu'un parent (frère, sœur, père, mère...) est atteint d'une maladie neuromusculaire, en lien ou non avec un projet de grossesse.

Un processus qui prend du temps

Le conseil génétique est une démarche qui s'appuie sur les données médicales actuelles.

Parfois, au moment où la personne consulte, celles-ci ne sont pas assez avancées pour finaliser la démarche. Elles le permettront peut-être un peu plus tard dès que la maladie sera mieux caractérisée et/ou que les techniques auront progressé. L'obtention des résultats des tests génétiques peut aussi être longue.

C'est aussi un processus qui implique une personne et sa famille et s'inscrit dans ce contexte singulier. Il soulève des questions sur le présent et le devenir de la personne et de ses enfants et plus largement de ses apparentés. Ces conséquences doivent être assimilées sur le plan psychologique. Il faut aussi du temps pour s'approprier ces informations et y réfléchir. Anticiper la démarche de conseil génétique est essentiel, en particulier lorsque l'on souhaite avoir un enfant.

SOMMAIRE

Qu'est-ce que le conseil génétique ? 2

Estimer le risque de transmission de la maladie 3

Les étapes du conseil génétique 4

Les conséquences du conseil génétique 7

Les limites du conseil génétique 9

Gènes et modes de transmission 11

Pour qui et quand ?

Lorsque l'on est atteint d'une maladie neuromusculaire, le conseil génétique est fortement

Où s'adresser ?

Les consultations de conseil génétique ont lieu sur rendez-vous dans les services de génétique. Elles existent dans tous les centres hospitalo-universitaires (CHU) ainsi que dans certains grands centres hospitaliers. En cas de maladies neuromusculaires, les personnes peuvent y être adressées par le médecin référent de leur consultation neuromusculaire, par le gynécologue si une grossesse est envisagée ou a débuté, par un autre médecin (libéral ou d'une autre consultation). On peut aussi contacter soi-même une consultation de génétique lorsqu'un membre de sa famille a été diagnostiqué pour une maladie neuromusculaire par exemple.

POUR INFO

Les professionnels du conseil génétique

Le médecin généticien, le conseiller en génétique et le psychologue mènent la démarche du conseil génétique en concertation. Ils prennent en compte les éléments légaux incontournables ainsi que les enjeux éthiques et humains de cette démarche.

- Le médecin généticien est spécialiste des maladies génétiques. Il reçoit les patients atteints de maladies génétiques, prescrit les tests génétiques, effectue les rendus de résultats...
- Le conseiller en génétique se consacre entièrement au conseil génétique, en concertation avec le médecin généticien et sous sa responsabilité. Il reçoit les personnes concernées par une maladie génétique (les « consultants »), pour mener avec elles la démarche de bout en bout.

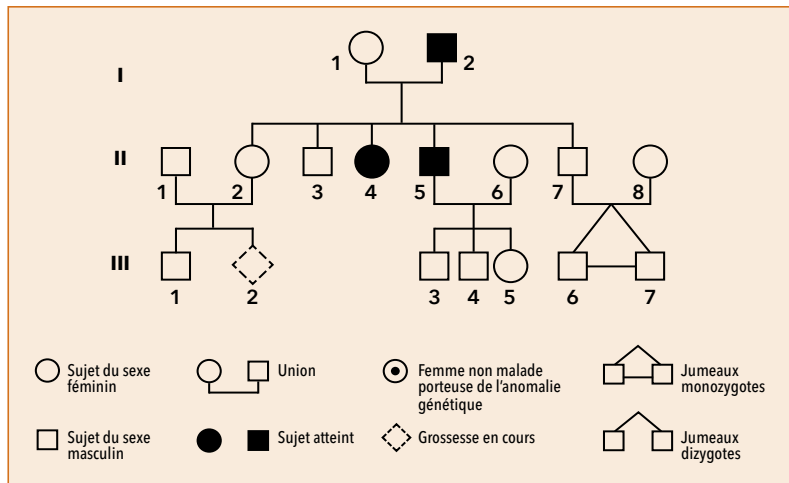
Ces deux professionnels reçoivent les consultants, ensemble ou séparément, selon l'organisation de la consultation. Ils recueillent les informations apportées par les consultants, leur expliquent la transmission de la maladie et les risques associés, calculent la probabilité pour chaque membre de la famille d'être porteur de l'anomalie génétique en cause ; ils les informent sur la possibilité d'effectuer des tests génétiques et les accompagnent dans leurs choix.

- Le psychologue propose un accompagnement tout au long de la démarche afin de soutenir la personne dans son cheminement personnel et ses prises de décision. C'est une approche et une écoute complémentaires de celles du généticien et du conseiller en génétique. Les problèmes personnels, affectifs et relationnels soulevés par cette démarche sont abordés avec le psychologue, parfois présent lors des entretiens initiaux. Si nécessaire, un accompagnement régulier peut être mis en place.



ESTIMER LE RISQUE de transmission de la maladie

Le risque de transmission d'une maladie neuromusculaire correspond à la probabilité de transmettre ou de recevoir l'anomalie génétique en cause. Connaître précisément cette anomalie génétique (diagnostic génétique) est nécessaire pour estimer le risque de transmission et poser un conseil génétique fiable.



Reconstituer l'histoire de la maladie dans la famille : l'arbre généalogique

Outil de base pour le conseil génétique, l'arbre généalogique est une représentation schématique de la famille qui positionne les hommes et les femmes de chaque génération, vivants ou décédés, en faisant apparaître leur lien (parent, enfant, couple). Il indique lesquels sont malades et lesquels ne le sont pas, ainsi que ceux portant l'anomalie génétique sans être malades.

L'arbre généalogique est construit par le généticien et/ou le conseiller

Exemple d'arbre généalogique avec la représentation des membres de la famille à chaque génération (I, II, III) et de leur situation par rapport à la maladie.

en génétique, en reconstituant l'histoire de la maladie dans la famille avec la personne qui consulte (le consultant) et à partir des informations dont elle dispose.

S'il contient assez d'éléments informatifs, l'arbre généalogique permet de déduire le mode de transmission de la maladie.

Un diagnostic précis

Pour que le conseil génétique soit fiable et puisse permettre de prendre des décisions, l'anomalie génétique en cause dans la

maladie doit être connue. Ce diagnostic génétique permet d'identifier avec certitude le mode de transmission de la maladie, en particulier lorsque plusieurs gènes différents sont impliqués dans plusieurs formes de la même maladie. Il est aussi nécessaire pour pouvoir effectuer un test génétique chez les apparentés.

Rassembler les éléments diagnostiques de la maladie

Lorsqu'ils rencontrent le généticien ou le conseiller en génétique,

les consultants ont plus ou moins d'informations sur la maladie (nom, gène, anomalie génétique caractérisée). Parfois, le professionnel doit donc étoffer ces informations pour compléter l'arbre généalogique. Ce travail plus ou moins long peut l'amener à rencontrer les membres de la famille atteints par la maladie. Si les informations sont incomplètes, des examens médicaux (cliniques, biologiques, moléculaires) peuvent être prescrits à différentes personnes pour obtenir un diagnostic précis et pouvoir estimer le risque de transmission.

LES ÉTAPES du conseil génétique

Le conseil génétique comporte plusieurs étapes qui consistent à rassembler les pièces d'un puzzle, les éléments essentiels étant le diagnostic clinique et génétique de la maladie. Des premières consultations pour faire le point sur la situation de la personne, construire l'arbre généalogique à partir de l'histoire de la maladie dans la famille et estimer le risque de transmission... aux décisions et rendus des résultats des tests génétiques, il peut s'écouler plusieurs mois.

La première consultation : un temps d'échange sur la situation

Cette consultation a lieu avec le conseiller en génétique, le généticien ou les deux. Selon l'organisation de la consultation, le psychologue peut y être associé d'emblée ; sinon, vous pourrez le rencontrer lors d'un rendez-vous spécifique.

Cette première consultation vous permet d'exposer votre demande et vos premières questions. Si vous n'êtes pas atteint par la maladie, le généticien ou le conseiller en génétique vous interroge sur la connaissance que vous en avez

C'est une étape d'information (objectifs du conseil génétique, risque de transmission, maladie...) et de recueil des données

EN PRATIQUE



Préparez votre première consultation de conseil génétique

- Lorsque vous prenez rendez-vous, demandez quels sont les documents à apporter le jour de la consultation. Avant le jour J, rassemblez les documents concernant la maladie, en votre possession : courriers et comptes-rendus médicaux, résultat précis du diagnostic génétique adressé par le laboratoire ayant pratiqué l'analyse, si vous l'avez, informations sur les autres membres de la famille.
- Pendant le rendez-vous, autorisez-vous à demander au généticien/conseiller en génétique des précisions sur ce que vous n'avez pas bien compris. Lors de cette consultation, l'échange doit vous permettre d'être au clair par rapport aux informations délivrées (risque de transmission, tests génétiques...). Il est important que vous puissiez poser toutes les questions nécessaires pour être éclairé sur votre situation et vos décisions. Si après le rendez-vous, vous souhaitez d'autres précisions, recontactez le conseiller en génétique, voire le généticien.
- Des entretiens psychologiques peuvent vous être proposés dès ce rendez-vous : demandez-le si vous en ressentez le besoin. En effet, revenir sur l'histoire de la maladie dans la famille peut faire resurgir des situations ou événements personnels difficiles, des non-dits..., dont il peut être important de parler avec le psychologue. De leur côté, le généticien et le conseiller en génétique sont aussi à l'écoute de ce que vous pouvez exprimer.

existantes, comme le diagnostic de la maladie en cause. La construction de l'arbre généalogique commence à ce moment-là, au fur et à

mesure que l'histoire de la maladie dans la famille se dévoile. Le professionnel fait le point sur les éléments en votre possession et ceux

qui manquent. Il vérifie qu'il s'agit bien d'une maladie neuromusculaire génétique et prévoit les investigations futures à effectuer.

La recherche d'informations : vers un diagnostic précis

Parfois, dès le premier rendez-vous, les informations sont assez précises pour estimer le risque de transmission et pouvoir envisager les tests génétiques. Dans d'autres cas, il faudra les compléter pour obtenir un diagnostic génétique précis. La personne devra demander à des membres de sa famille touchés par la maladie de prendre part à la démarche pour confirmer un diagnostic. Ces derniers devront alors contacter la consultation de génétique dans la perspective de réaliser un test génétique de confirmation. Cette étape peut nécessiter plusieurs mois et ne pas toujours aboutir.

La consultation suivante : les données recueillies

Au cours de cette consultation, le généticien et/ou le conseiller en génétique fait le point avec vous sur les informations complémentaires

TÉMOIGNAGE

Lorsque la maladie de Steinert a sonné à notre porte, elle a bouleversé nos vies

"J'ai trois fils ; les deux derniers (33 et 30 ans) sont atteints de deux formes différentes de la maladie de Steinert. Vers 26 ans, mon second fils qui chutait, maigrissait, perdait ses muscles, a dû passer de nombreux examens endocrinologiques, musculaires... jusqu'aux tests génétiques. J'avais beaucoup de mal à entendre ce qui lui arrivait. Lorsque le médecin lui a dit "tu as la maladie de Steinert", ce mot a fait irruption ! Il l'a bien mieux pris que moi. Le diagnostic lui permet d'être maintenant bien pris en charge. Il porte, en particulier, un *pacemaker*...

Ensuite, le médecin nous a adressés au service de génétique, moi et mon dernier fils, dont les symptômes (difficultés à se concentrer, somnolence) avaient perturbé sa scolarité. La généticienne nous a bien expliqué les différentes formes de la maladie et leurs symptômes, la transmission de la maladie... Elle a été très délicate dans ses propos. Lorsque mon fils a eu les résultats du test par la généticienne, ça l'a réconforté : il savait enfin d'où venaient ses difficultés.

J'ai moi-même rencontré la généticienne et la psychologue, puis fait le test génétique. Après un mois et demi, les résultats sont arrivés : j'étais porteuse de la maladie. Finalement cela m'a peu perturbé ; j'avais davantage mal pour mes fils, en particulier le second dont la situation physique se dégrade beaucoup.

J'ai ensuite prévenu ma famille. Ma mère, puis mes 7 frères et sœurs. Il y a eu beaucoup d'incompréhension et des paroles blessantes. Ma mère l'a très mal pris ! *Qui m'avait donné ça ?* Je lui ai répondu qu'il s'agissait de gènes. Elle a fait le test qui était négatif ; certains de mes frères et sœurs ne l'ont pas fait. Ma sœur aînée qui a des enfants, est porteuse de la maladie ; elle a du mal à s'y habituer et me considère bien plus forte qu'elle pour y faire face.

J'ai quand même eu l'impression de semer la discorde, même si je ne me sens pas responsable. La maladie reste un sujet difficile dans la famille. Même si c'est quelque chose que nous partageons."

Mme D. concernée par la maladie de Steinert

qu'il a pu recueillir. Si des résultats manquent, il préconise la poursuite des investigations. Si la maladie, son mode de transmission et l'anomalie génétique ont pu être identifiés, le généticien vous explique précisément ces données et les

risques pour vous-même et les générations futures. Il aborde aussi la question du test génétique pré-symptomatique, du test prénatal ou préimplantatoire.

S'approprier les informations et envisager les conséquences

Une fois les informations bien comprises, vous serez amené à réfléchir à la suite à donner à votre démarche (connaître votre statut génétique, envisager une grossesse naturelle ou par une technique de procréation médicalement assistée, demander un diagnostic prénatal...) en fonction du risque de transmission estimé. Cette phase de maturation peut être longue et nécessiter plusieurs rencontres avec le généticien, le



Informez vos proches d'un diagnostic de maladie génétique : une obligation encadrée par la loi

Dès lors que les examens génétiques révèlent que vous êtes porteur d'une anomalie génétique pouvant provoquer une affection grave justifiant des mesures de prévention (dont fait partie le conseil génétique auquel vos proches auront accès) ou de soins, vous devez informer les membres de votre famille potentiellement concernés (loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique, décret du 20 juin 2013).

- **Si vous souhaitez informer vous-même vos proches**, le médecin vous remet un document résumant les informations à transmettre et vous indique quelles sont, selon le mode de transmission de la maladie, les personnes de votre famille pouvant être concernées par l'anomalie génétique.
- **Si vous ne souhaitez pas informer vous-même vos proches**, vous pouvez demander au médecin qui a prescrit le test génétique de le faire. Votre demande d'informer ces apparentés doit lui être adressée par courrier, sur lequel figure les coordonnées de ces proches. Le médecin leur adresse, en recommandé, une lettre type dont le contenu très succinct est fixé par la loi : il mentionne l'existence d'une information médicale qui pourrait les concerner et les invite à prendre rendez-vous avec le généticien. Le médecin n'a pas le droit de révéler l'identité de l'apparenté chez qui l'anomalie a été diagnostiquée, ni l'anomalie génétique elle-même.
- Parfois, enfin, la personne qui a demandé un test génétique ne souhaite pas connaître le résultat de ce test. Elle doit néanmoins demander au médecin d'informer ses proches.

Des enjeux à bien appréhender. L'information à la parentèle est abordée lors du conseil génétique, afin que soient bien compris les enjeux humains et médicaux pour les proches ainsi que les risques : si on décide de ne pas les informer, on engage sa responsabilité civile. L'équipe du conseil génétique aide à trouver la meilleure façon de transmettre cette information à ses proches.



conseiller en génétique et le psychologue, pour pouvoir prendre les décisions les plus justes pour vous.

Les comptes-rendus

Après chaque consultation, un compte-rendu contenant les informations essentielles sur la maladie, le mode de transmission, l'estimation du risque de transmission, les conclusions et les prochaines étapes de la démarche vous est remis. Une copie de ces comptes-rendus peut être adressée à votre médecin. Des documents explicatifs écrits vous sont également remis : schémas réalisés pendant les consultations, documents détaillant les notions théoriques génétiques et se rapportant plus spécifiquement à votre situation.

Les résultats des tests génétiques

Lorsqu'un test génétique présymptomatique révèle que la personne est porteuse de l'anomalie génétique, il marque le passage d'une probabilité d'être porteur de cette anomalie à une certitude de l'être. Après le résultat du test, les réactions dépendent de chacun, en fonction de qui il est, de l'histoire de la maladie dans la famille, de la façon dont elle a été vécue jusqu'à présent.

Des questions se posent quant à l'annonce de cette nouvelle aux membres de sa famille, notamment lorsque des enfants majeurs ignorent ce risque génétique dans la famille. Quel est le meilleur moment pour informer les enfants ? Doit-on le faire même s'ils sont

encore jeunes ? Quelles décisions prendre après ce résultat ? Ces questions peuvent être abordées avec le psychologue, le généticien et/ou le conseiller en génétique. Lorsque les tests révèlent que l'on n'est pas porteur de l'anomalie génétique, un soulagement peut être éprouvé mais aussi un sentiment de culpabilité vis-à-vis des membres de la famille qui sont porteurs ou malades ("pourquoi eux et pas moi ?"). Il arrive aussi que la personne se soit construite avec l'idée d'avoir l'anomalie génétique et qu'elle ait fait des choix de vie en fonction de cette croyance ; un résultat favorable peut les remettre en question. D'où l'importance d'un entretien psychologique après l'annonce du résultat du test, qu'il soit favorable ou défavorable.

L'accompagnement psychologique

La démarche du conseil génétique fait émerger des questions qui étaient parfois latentes et qui se formalisent à ce moment-là. Elle peut faire resurgir des événements familiaux et déstabiliser un équilibre qui avait pu s'installer peu à peu après l'annonce du diagnostic.

Un psychologue clinicien formé au conseil génétique est toujours associé à la démarche. Il peut intervenir, dès la première consultation ou à un autre moment, pour recevoir les personnes à leur demande. L'entretien avec le psychologue offre un espace où mettre en mots ses interrogations et ses inquiétudes concernant la transmission de la maladie, les tests génétiques et leurs conséquences pour soi-même, sa famille, son avenir. Un accompagnement plus étroit et régulier peut aussi être mis en place.

LES CONSÉQUENCES du conseil génétique

Selon le risque de transmission de la maladie, des tests génétiques peuvent être proposés. Ils sont prescrits pour déterminer son propre statut génétique ou celui d'un enfant à naître. Ces différents tests génétiques, leurs enjeux et leur cadre légal sont expliqués lors des consultations de conseil génétique.

Connaître son statut génétique

Une anomalie génétique identifiée chez une personne peut être recherchée dans le génome de ses apparentés. Le test génétique est réalisé à partir de l'ADN (molécule qui constitue les gènes) extrait des cellules sanguines de la personne ; l'ADN permet de rechercher l'anomalie génétique.

Maladies autosomiques récessives (AR)

Dans les maladies neuromusculaires autosomiques récessives, comme l'amyotrophie spinale proximale liée au gène *SMN1*, les sarcoglycanopathies, les calpainopathies, la plupart des dystrophies musculaires congénitales..., le test génétique permet de déterminer si la personne à risque est porteuse de l'anomalie génétique, afin de savoir s'il y a un risque de transmission à sa descendance. Si elle est porteuse de l'anomalie, elle ne développera pas la maladie, car c'est une maladie autosomique récessive (voir schéma p. 11).

Mais, si le conjoint possède lui aussi l'anomalie génétique, cela peut avoir des conséquences pour les enfants à naître. Car pour eux, le risque d'hériter de deux exemplaires de cette anomalie et de développer la maladie est de 25 %. Ce risque est évalué en consultation : selon la situation et la

maladie, la décision de rechercher ou non l'anomalie génétique chez le conjoint pourra être prise.

Maladies liées à l'X

Plusieurs maladies neuromusculaires liées à l'X s'expriment essentiellement chez l'homme, comme la dystrophie musculaire de Duchenne ou de Becker, la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss liée à l'X... Mais on sait aujourd'hui que certaines d'entre elles comme

la dystrophie musculaire de Duchenne, peuvent parfois se manifester chez les filles/femmes porteuses de l'anomalie génétique, par des symptômes musculaires modérés (crampes, myalgie...) et des symptômes cardiaques.

Dans les maladies neuromusculaires liées à l'X, le test génétique destiné à connaître son statut génétique peut être effectué chez les femmes à risque comme les mères et les sœurs de garçons atteints.

EN PRATIQUE

Test présymptomatique chez l'adulte et l'enfant : que dit la loi ?

Chez l'adulte, le test présymptomatique est pratiqué selon un protocole précis qui comprend :

- une consultation avec le généticien et/ou le conseiller en génétique ainsi qu'une consultation avec un psychologue, dont le but est d'informer la personne pour qu'elle puisse se décider de faire ou de ne pas faire le test présymptomatique
- une période de réflexion
- le recueil du consentement éclairé de la personne
- le prélèvement de sang pour effectuer le test génétique (avec deux prélèvements et analyses indépendantes)
- le rendu du résultat par le médecin généticien, lors d'un entretien, avec la possibilité d'un accompagnement psychologique, quel que soit le résultat.

Cette procédure peut être interrompue à tout moment par la personne. Décider d'effectuer un test présymptomatique est un choix délicat, en particulier pour les personnes ayant un proche atteint de la maladie. Un résultat, qu'il soit favorable ou défavorable, entraîne toujours des remaniements psychologiques, familiaux et sociaux. Après avoir réfléchi aux conséquences du test, certains décident de ne pas le faire, choisissant d'attendre un moment plus propice de leur vie. La liberté de ne pas savoir est respectée quelles que soient les circonstances.

Chez l'enfant mineur, la loi n'autorise le test présymptomatique que s'il existe un bénéfice médical : un traitement et/ou une prise en charge et une surveillance spécifiques. C'est le cas dans la dystrophie myotonique de Steinert, où ce test est possible vers l'âge de 10 ans chez l'enfant à risque, car une surveillance cardiaque régulière peut être mise en place.

Pour les maladies sans aucune prévention possible au moment du test, la question du bénéfice direct pour l'enfant se pose : quelles seront les conséquences (psychologiques, projets d'avenir...) pour lui s'il s'avère porteur de l'anomalie génétique ? Et pour son entourage ? Un test génétique ne peut pas être effectué à l'insu de l'enfant. Cela implique de l'informer individuellement, d'écouter sa demande lorsqu'il est en âge de la formuler et de l'aider à verbaliser ses propres questions en dehors de celles de ses parents. Il est important de prendre le temps nécessaire à cette décision.



Maladies autosomiques dominantes (AD) et certaines maladies liées à l'X à début tardif

Un test génétique présymptomatique permet de déterminer si une personne à risque qui ne ressent aucun symptôme, est porteuse ou non de l'anomalie génétique présente dans la famille. Ce test s'applique essentiellement aux maladies à manifestations cliniques tardives, autosomiques dominantes ou liées à l'X, dont l'âge de début est variable.

Si la personne s'avère porteuse de l'anomalie, elle pourra développer la maladie et celle-ci se transmettra à sa descendance. Dans les maladies neuromusculaires, le test présymptomatique peut concerner la dystrophie myotonique de Steinert, la dystrophie musculaire oculopharyngée, la dystrophie facio-scapulo-humérale, la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss autosomique dominante... L'intérêt médical pour ces maladies est de bénéficier d'une prise en charge

POUR INFO

De bonnes pratiques pour les tests génétiques dans un but diagnostique

L'arrêté du 27 mai 2013 modifiant l'article L.1131-2 du code de la Santé publique énonce les règles de bonnes pratiques des tests génétiques à des fins médicales.

- La personne doit être informée sur le cadre de l'examen, les spécificités de la maladie, les possibilités de prévention, de traitement, le diagnostic prénatal, le diagnostic préimplantatoire, les limites des examens génétiques (techniques, absence de résultats interprétables...), les délais d'obtention des résultats, les conséquences des résultats pour soi et la parentèle, l'information à la parentèle.
- Le recueil du consentement libre et éclairé de la personne est obligatoire ainsi que celui du mineur s'il est apte à exprimer sa volonté. Ce consentement mentionne la conservation d'un échantillon de matériel génétique afin de pouvoir refaire les examens plus tard, en fonction des nouvelles connaissances ; il peut être retiré à tout moment.
- Le droit de "ne pas savoir" doit être respecté à tout moment (même lorsque le test a été fait).
- Seul le médecin prescripteur est autorisé à communiquer les résultats du test génétique (ce n'est pas le laboratoire qui adresse les résultats à la personne), sous forme rédigée, claire et appropriée.
- Pour la personne asymptomatique, les tests doivent être prescrits par un médecin appartenant à une équipe pluridisciplinaire de prise en charge des patients asymptomatiques.
- Chez le mineur, un test génétique n'est prescrit que si l'enfant peut bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates.
- Le diagnostic prénatal et le diagnostic préimplantatoire ne peuvent être pratiqués que pour détecter *in utero* chez l'embryon ou le fœtus (DPN) ou dans une cellule (DPI), "une affection d'une particulière gravité".



médicale adaptée, comme un suivi cardiaque dans la dystrophie myotonique de Steinert ou la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss.

Diagnostic prénatal (DPN)

Un test génétique prénatal permet de rechercher chez le fœtus, pendant la grossesse (*in utero*), la ou les anomalies génétiques responsables d'une maladie génétique, dont un parent ou les deux sont porteurs, pour déterminer si l'enfant à naître est à risque ou non de développer la maladie. La loi n'autorise le DPN que pour rechercher les affections dites d'une particulière gravité et incurables au moment du diagnostic.

Le diagnostic prénatal repose sur l'analyse génétique de l'ADN du fœtus obtenu soit à partir d'un prélèvement de trophoblaste (partie du placenta qui appartient au fœtus) qui peut se faire entre 11 et 14 semaines d'aménorrhée (arrêt des règles), soit à partir du liquide amniotique à 14-15 semaines d'aménorrhée.



Lorsque l'on a une maladie neuromusculaire, il est important de consulter un généticien avant toute grossesse.

Ce diagnostic pose la question de la poursuite de la grossesse si le fœtus est porteur de l'anomalie génétique. Pour certaines maladies, la sévérité de l'atteinte est difficile à prévoir ; quelle décision prendre alors ? Cet aspect est abordé avant de réaliser le test prénatal.

DPN et maladies neuromusculaires

En pratique, le DPN peut concerner toute maladie neuromusculaire dès lors que l'anomalie génétique est connue et peut être recherchée. Il n'existe aucune liste de maladies pour lesquelles un diagnostic prénatal peut être fait, car la notion de particulière gravité est difficile à cerner. Selon la loi, cela se discute au cas par cas, en fonction de la pathologie, du vécu de la maladie dans la famille... Cette discussion se fait dans les Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) chargés d'organiser le

diagnostic prénatal et préimplantatoire sur le territoire français.

Diagnostic préimplantatoire (DPI)

Ce diagnostic est proposé aux couples ayant une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité et incurable au moment du diagnostic. Il consiste, dans le cadre d'une procédure de fécondation *in vitro* (FIV), à vérifier qu'un embryon n'est pas porteur d'une anomalie génétique avant de le réimplanter dans l'utérus.

Ce diagnostic génétique s'effectue sur l'ADN d'une ou de deux cellules d'un embryon alors qu'il n'est encore constitué que de 8 à 16 cellules. Seuls les embryons indemnes seront réimplantés en vue d'une grossesse.

Le DPI est un processus généralement long. Personnalisé pour

chaque couple, il s'intègre dans une démarche de procréation médicalement assistée (PMA).

DPI et maladies neuromusculaires

La difficulté technique de la fécondation *in vitro*, l'investissement physique et psychique nécessaire, la longue attente, contribuent à limiter le recours à cette approche. Comme pour le DPN, les situations qui donneront lieu au DPI sont discutées au cas par cas, par les CPDPN.

Plusieurs centres agréés en France pratiquent le DPI dans les maladies génétiques, en particulier dans les maladies neuromusculaires : Paris - Clamart (hôpitaux Necker, Antoine Béchère), Strasbourg (CHU Schiltigheim), Montpellier (hôpital A. de Villeneuve), le CHU de Nantes et le CHU de Grenoble.

LES LIMITES du conseil génétique

Le conseil génétique dans les maladies neuromusculaires tire bénéfice de l'avancée des connaissances : pour beaucoup d'entre elles, les gènes et les anomalies génétiques ont été identifiés et les modes de transmission sont connus. Néanmoins, des limites diagnostiques, pronostiques ou d'estimation du risque de transmission persistent ; le conseil génétique ne peut pas toujours aboutir à des actions concrètes au moment où il est demandé.

L'impossibilité d'identifier l'anomalie génétique d'origine : difficulté diagnostique

La recherche de l'anomalie génétique en cause est plus complexe lorsque plusieurs gènes ou plusieurs mutations dans un même gène sont à l'origine d'une maladie. Ces difficultés peuvent concerner toutes les maladies neuromusculaires, mais plus souvent certaines comme les dystrophies des

ceintures, la maladie de Charcot-Marie-Tooth, les dystrophies musculaires congénitales et les myopathies congénitales, pour lesquelles de nombreux gènes sont impliqués. Parfois aucune réponse définitive ne peut être apportée.

L'apport des techniques d'analyse de l'ADN

Grâce à la recherche, de nouvelles techniques d'analyse de l'ADN,

comme le séquençage à haut débit, ont vu le jour. Ces techniques très puissantes qui sont capables d'analyser en parallèle de nombreux gènes, permettent de caractériser des anomalies génétiques que l'on ne pouvait pas identifier auparavant. Dans de nombreuses situations, elles aboutissent à un diagnostic précis utilisable en conseil génétique. Mais ces techniques ont aussi leurs limites : certains résultats sont difficiles à

La démarche du conseil génétique peut-elle toujours aboutir ?

Le conseil génétique n'est possible que si le risque de transmission peut être estimé et si l'anomalie génétique est identifiée. Trois situations peuvent se présenter.

- Le mode de transmission et le diagnostic moléculaire de la maladie sont connus : l'estimation du risque et l'analyse de ses conséquences sont possibles, ainsi que la recherche de l'anomalie génétique chez les apparentés grâce aux tests génétiques.
- Le mode de transmission de la maladie est connu mais pas l'anomalie génétique en cause au moment où la démarche est entreprise : l'estimation du risque de transmission est possible, tout comme l'analyse de ses conséquences ; toutefois, l'absence de diagnostic précis empêche, à ce moment-là, la recherche de l'anomalie génétique chez les apparentés.
- Le diagnostic de la maladie est inconnu et l'arbre généalogique ne permet pas d'identifier son mode de transmission : l'évaluation du risque est impossible et le conseil génétique également. Dans les deux derniers cas, la démarche pourra être reprise ultérieurement lorsque les connaissances sur la maladie auront progressé.



interpréter. Parfois, les anomalies génétiques identifiées posent plus de questions qu'elles n'en résolvent : elles sont inconnues ou ne peuvent pas être reliées avec certitude à la maladie suspectée. Par ailleurs, l'attente des résultats peut être longue, parfois plusieurs mois, car l'analyse des données peut être ardue.

L'impossibilité de prévoir la sévérité de la maladie : difficulté pronostique

Parfois, alors que l'anomalie génétique est la même, les manifestations de la maladie sont différentes d'une personne à l'autre : elles peuvent être discrètes ou sévères. C'est le cas dans la myopathie facio-scapulo-humérale, la dystrophie myotonique de Steinert, la maladie de Charcot-Marie-Tooth... Par conséquent, même si un test génétique pratiqué révèle que la personne (ou le fœtus) est porteuse de l'anomalie en cause, la gravité de la maladie peut être difficile voire impossible à prévoir. Cette difficulté est discutée avec les personnes en consultation de

génétique, afin qu'elle soit bien comprise avant toute décision.

Limites d'estimation du risque de transmission

Certaines maladies ne se transmettent pas selon un mode autosomique dominant, récessif ou lié à l'X : c'est le cas des myopathies mitochondriales dans lesquelles les

cellules du fœtus contiennent des proportions variables de l'anomalie génétique en cause. Estimer le risque de transmission d'une telle anomalie reste difficile.

Continuer d'être suivi ; garder le contact avec la consultation de génétique

Lorsque l'incertitude diagnostique demeure, cela peut générer, chez la personne et sa famille, inquiétude et angoisse et empêcher de faire des projets d'avenir. Le dialogue avec l'équipe du conseil génétique peut permettre d'apaiser l'anxiété. Les progrès constants en génétique, permettant parfois d'apporter une réponse plusieurs mois ou années plus tard. D'où l'intérêt de consulter de nouveau le généticien ultérieurement. Enfin, quel que soit le résultat du conseil génétique, conserver un suivi médical régulier en consultation pluridisciplinaire neuromusculaire reste très important.

Avec la maladie, nous avons quelque chose en plus !

"La maladie a modifié les relations familiales. Mon fils aîné (36 ans) n'a pas encore voulu faire le test génétique ; grand sportif, il pense qu'il n'est pas atteint. Pendant 2 ans, il n'est pas venu chez moi avec sa compagne et sa fille. Mais moi j'ai continué à leur écrire malgré tout. Et il y a quelques semaines nous avons pu nous retrouver tous ensemble comme avant. Je crois que ce moment de distance était le temps nécessaire pour qu'il intègre tout cela. Ça a été de belles retrouvailles, avec une bonne ambiance.

Récemment, j'ai aussi revu la sœur de mon père que j'apprécie beaucoup ; nous avons regardé des photos de famille. Je reste persuadée que nous avons hérité de la maladie par mon père. Il est mort maintenant de tout autre chose, mais je me souviens de ses mains amaigries à la fin de sa vie. J'ai averti ma tante de la maladie et elle m'a remerciée de l'avoir fait. Elle a des enfants et des petits enfants. Il faut qu'elle sache. Je ne sais pas si elle a fait le test génétique elle-même. Moi je dis les choses. Ensuite c'est à chacun de décider ; cela est un choix personnel. Je n'ai pas à m'en mêler.

Je considère que la maladie est une chose en plus, que nous partageons dans la famille. Cela me donne de l'énergie d'y penser de cette façon. J'ai du chagrin surtout pour mes fils, mais je profite de la vie. Pour les parents comme moi, il faut faire du sport, s'entretenir, prendre soin de soi. J'ai pris des cours de natation : maintenant je nage ! Et je marche aussi... Et surtout je ne me laisse pas faire. Je me bats."

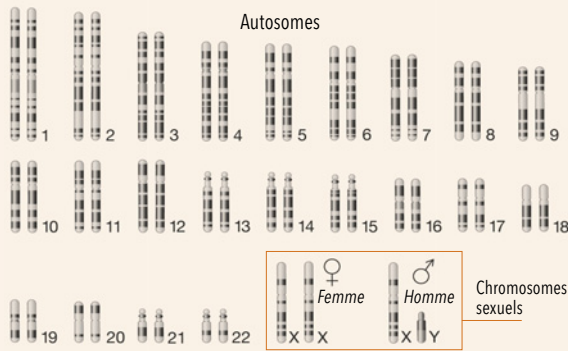
Mme D. concernée par la maladie de Steinert

Gènes et modes de transmission

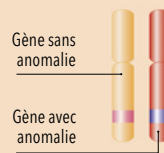
Le risque de transmission d'une maladie neuromusculaire dépend du gène en cause dans la maladie et de son mode de transmission.

Chez l'homme, les gènes sont répartis sur 23 paires de chromosomes

Dans chaque paire, l'un des chromosomes vient de la mère et l'autre du père



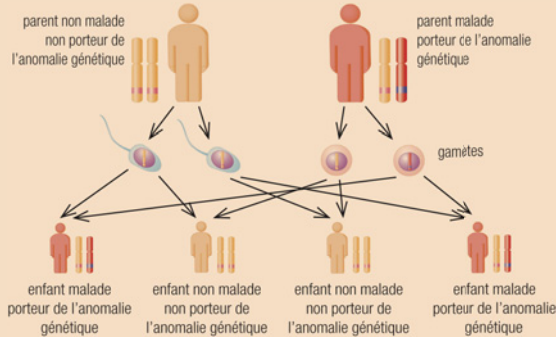
- Chaque gène existe en deux exemplaires, localisés au même emplacement sur les deux chromosomes homologues d'une même paire.



- Dans les **maladies génétiques**, l'anomalie génétique en cause peut concerner un exemplaire du gène ou les deux.
- Une **maladie autosomique** est due à un gène situé sur un autosome.
- Une **maladie liée à l'X** est due à un gène situé sur le chromosome sexuel X.
- **Maladie autosomique dominante** : il suffit que l'anomalie génétique touche un seul des deux exemplaires du gène pour que la maladie se développe.
- **Maladie autosomique récessive** : l'anomalie génétique doit toucher les deux exemplaires du gène pour que la maladie se développe.

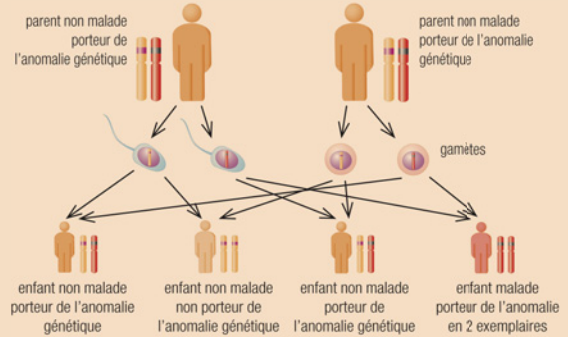
La plupart des maladies neuromusculaires d'origine génétique se transmettent selon trois modes différents

Transmission autosomique dominante



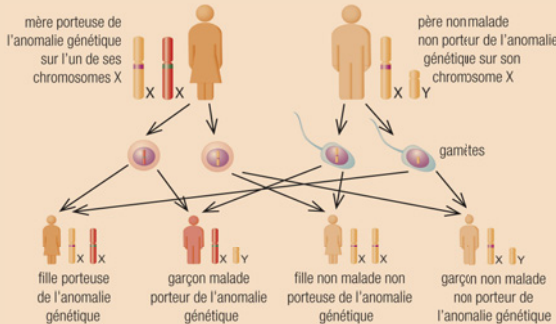
À chaque grossesse, pour l'enfant à naître, le risque est de 50 % de recevoir l'anomalie génétique et donc d'être malade et de 50 % de ne pas la recevoir.

Transmission autosomique récessive



À chaque grossesse, pour l'enfant à naître, le risque est de 25 % de recevoir l'anomalie génétique en deux exemplaires et d'être malade, de 50 % de ne pas la recevoir qu'un seul exemplaire et de 25 % de ne pas la recevoir du tout.

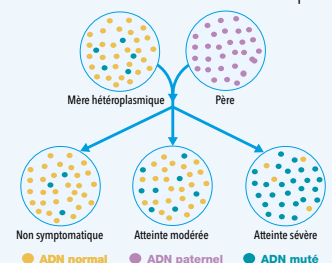
Transmission liée à l'X



À chaque grossesse, chaque garçon à naître a un risque de 50 % de recevoir l'anomalie génétique et d'être malade. Chaque fille a le même risque ; en général elle n'est pas malade, mais elle pourra parfois avoir des symptômes.

Les myopathies mitochondriales : un type de transmission différent

Le gène porteur de l'anomalie génétique se trouve dans le génome contenu dans les mitochondries des cellules et non dans le génome du noyau. Lors de la fécondation, seul l'ADN mitochondrial maternel est transmis à l'enfant. Dans chaque cellule, peuvent coexister l'ADN mitochondrial normal et l'ADN mitochondrial avec l'anomalie (ADN muté) (hétéroplasmie). Cette hétéroplasmie varie d'un organe à l'autre et au cours de la vie de l'individu. Les symptômes sont plus forts si la proportion d'ADN muté est élevée, mais celle-ci est difficile à estimer.



EN SAVOIR +

www.afm-telethon.fr

www.myobase.org

www.genetique-medicale.fr

www.procreation-medicale.fr/

Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon :

- Diagnostic des maladies neuromusculaires, 2017
- Organisation des soins et maladies neuromusculaires, 2016
- Prévention et maladies neuromusculaires, 2016

Nous remercions chaleureusement toutes les personnes qui ont contribué à l'élaboration de ce document et apporté leur témoignage.



Association reconnue d'utilité publique

1, rue de l'Internationale - BP 59 - 91002 Évry cedex
Tél. : 33 (0) 1 69 47 28 28 - Fax : 33 (0) 1 60 77 12 16
Siège social : AFM - Institut de Myologie
47-83, boulevard de l'Hôpital - 75651 Paris cedex 13
www.afm-telethon.fr