

REPÈRES

Conseil génétique et maladies neuromusculaires

SEPTEMBRE 2008

Le conseil génétique a pour but d'évaluer le risque qu'une personne (ou un couple) développe ou transmette une maladie génétique et de l'informer des conséquences de la maladie, de la façon dont elle peut être prise en charge, ainsi que des possibilités de tests génétiques.

Cette démarche méthodique s'appuie sur un diagnostic clinique et moléculaire de la maladie en cause dans la famille pour en déterminer le mode de transmission puis le risque. Elle s'inscrit toujours dans un contexte familial particulier qu'il faut prendre en compte. À la suite du conseil génétique, les tests génétiques peuvent parfois être utilisés pour déterminer le statut génétique du (des) consultant(s), notamment pour un diagnostic présymptomatique, voire un diagnostic prénatal ou préimplantatoire. Ils relèvent d'un cadre juridique strict. L'accompagnement psychologique proposé tout au long de la démarche contribue à faciliter la prise de décision dans un contexte plus apaisé. Le recours à la consultation de conseil génétique est fréquent dans les maladies neuromusculaires et son aboutissement dépend de chaque situation.

Le conseil génétique : pour qui, pourquoi, par qui et où ?

Le conseil génétique consiste à informer une personne sur son risque d'être porteuse d'une anomalie génétique lorsqu'elle existe dans la famille et du risque de développer la maladie et/ou de la transmettre. C'est une démarche méthodique qui intègre des données médicales : elle est fonction de l'état des connaissances et des techniques du moment. Le conseil génétique s'inscrit dans un contexte humain singulier.

A qui s'adresse le conseil génétique ?

Il s'adresse aux personnes confrontées, elles-mêmes ou dans leur parenté, à une maladie d'origine génétique susceptible de se transmettre à d'autres membres de la famille nés ou à naître.

Plusieurs situations amènent une personne (un couple, une famille) à consulter :

- la personne ou un membre du couple est atteint d'une maladie génétique ;

- un membre de la famille est atteint d'une maladie génétique (père, mère, frère, sœur, oncle,...) ;
- le couple a déjà donné naissance à un ou plusieurs enfants atteints ;
- les membres du couple sont apparentés (par exemple cousins...).

Quels sont ses objectifs ?

La démarche du conseil génétique peut être associée à un projet de procréation et/ou au désir de connaître son statut génétique en dehors de tout projet procréatif. Le conseil génétique a trois objectifs.

Informer sur la maladie et répondre aux questions de la personne ou du couple

Quelles sont les caractéristiques cliniques de la maladie, son évolution possible, les traitements ? Quel est son mode de transmission et le risque qui en découle ? Quelles seront les conséquences de la démarche du conseil génétique et leurs répercussions sur l'avenir ?...

Le médecin généticien doit aborder toutes ces questions afin que les enjeux et les incertitudes de la démarche soient bien compris.

Estimer le risque de transmission de la maladie

Pour les maladies génétiques ne

dépendant que d'un seul gène (maladies monogéniques, la grande majorité des maladies neuromusculaires), le risque est fonction du mode de transmission de la maladie.

L'estimation du risque de transmission revient à calculer :

- la probabilité que la personne soit porteuse de l'anomalie génétique à l'origine de la maladie, en fonction de sa position dans l'arbre généalogique ;
- la probabilité que cette anomalie soit transmise à sa descendance.

Envisager les conséquences du risque estimé

En fonction du risque estimé, la personne (ou le couple) sera amenée à faire des choix d'avenir, pour elle-même ou sa descendance.

Elle pourra recourir à des tests génétiques, conséquences directes du conseil génétique, pour connaître son statut génétique (porteur ou non de l'anomalie génétique), savoir si la maladie a un risque de se développer dans l'avenir et si elle peut se transmettre à ses enfants.

Les professionnels du conseil génétique

Le médecin généticien et le conseiller en génétique sont les deux professionnels qui réalisent le conseil génétique. Ils travaillent ensemble auprès des familles.

Le métier de conseiller en génétique étant très récent en France, ces professionnels (paramédicaux) sont

Sommaire

Le conseil génétique : pour qui, pourquoi, par qui et où.....	2
Estimer le risque de transmission de la maladie ...	4
Les conséquences du conseil génétique.....	5
Les limites du conseil génétique	7
Les étapes du conseil génétique	8
Modes de transmission et risque dans les maladies neuromusculaires.....	10

Médecin généticien et conseiller en génétique : des rôles complémentaires

Le médecin généticien est spécialiste des maladies génétiques. Il intervient dans le conseil génétique et bien avant celui-ci en participant à la validation du diagnostic par la prescription de tests génétiques. Le généticien veille, en collaboration avec le conseiller en génétique, à la validité des informations recueillies auprès des personnes qui consultent.

Le conseiller en génétique se consacre entièrement à la démarche du conseil génétique. Il en connaît les contraintes juridiques, éthiques et humaines. Il la mène de bout en bout, en concertation avec le généticien.

Tous deux peuvent informer les personnes sur la maladie, expliquer sa transmission et les risques associés, calculer la probabilité pour chaque membre de la famille d'être porteur de l'anomalie génétique en cause ; ils les informent également sur les conséquences du conseil génétique auxquelles les personnes auront à réfléchir. Ils sont très attentifs aux enjeux humains qui sous-tendent toute démarche de conseil génétique.

Généticien et conseiller en génétique peuvent recevoir ensemble les personnes qui consultent. Selon l'organisation de la consultation, le conseiller en génétique peut aussi rencontrer seul la famille, si le dossier semble très clair dès le départ (maladie et diagnostic moléculaire connus par exemple) ou au contraire pour faire le point si ce dossier en est à une étape très préliminaire. Il éclaircit alors la situation : il reconstitue l'histoire familiale et collecte les informations nécessaires à la poursuite du conseil génétique, rencontre les apparentés, et accompagne la personne et son entourage tout au long de leur parcours y compris jusqu'aux tests diagnostiques.

sont adressées par le médecin qui les suit dans le cadre de la consultation spécialisée dans les maladies neuromusculaires, par leur gynécologue si une grossesse a débuté ou si un tel projet est envisagé, par un autre médecin (libéral ou d'une autre consultation), ou sur les conseils d'un membre de la famille qui est déjà informé.

Les consultations de génétique existent dans tous les centres hospitalo-universitaires (CHU) mais aussi dans certains grands centres hospitaliers généraux (CHG).

Les consultations spécialisées dans les maladies neuromusculaires collaborent avec elles.



progressivement nommés dans les consultations de génétique.

Généralement, généticien et conseiller en génétique collaborent avec un psychologue familiarisé avec la démarche du conseil génétique et qui a une approche et une écoute complémentaires de ces derniers. Parfois présent lors des entretiens de conseil génétique, il est disponible pour aborder les problèmes personnels, affectifs et relationnels soulevés par cette démarche ; il propose souvent de prolonger la consultation, voire d'engager un accompagnement régulier. Il aide aussi les consultants dans la prise de décision parfois difficile.

Ces spécialistes travaillent dans les centres hospitaliers où se déroulent les consultations de conseil génétique. Selon les cas, les personnes y

Je souhaitais connaître mon statut génétique avant d'envisager une grossesse

“Mon père est atteint du syndrome de Kennedy, une maladie neuromusculaire récessive liée à l’X qui se développe chez l’homme à l’âge adulte. Mon père m’a toujours informée à ce sujet. Dès que j’ai envisagé la possibilité d’être mère à mon tour, j’ai eu besoin de clarifier certaines choses : quel était mon statut génétique ? quel risque de transmettre l’anomalie génétique ? y avait-il des traitements possibles ?...”

Je voulais m’adresser à un généticien : le neurologue qui suit mon père nous a orientés vers un généticien à Paris, où je vis, et auquel il a transmis un courrier. Nous avons pu obtenir un rendez-vous deux mois après la demande. Ce premier rendez-vous m’a apporté beaucoup de réponses. J’ai beaucoup apprécié la disponibilité du généticien : il a pris le temps de m’expliquer plusieurs fois ce que j’avais du mal à comprendre (la transmission de la maladie, les risques...). Il m’a aussi beaucoup écoutée. J’ai compris que je risquais d’être porteuse de l’anomalie génétique et donc qu’elle pouvait se transmettre à mes futurs enfants. J’avais tout de même imaginé avoir une chance infime de ne pas l’être (on espère toujours...). Mais les résultats obtenus 3 mois après m’ont confirmé que ce n’était pas le cas. L’anomalie génétique est identique à celle portée par mon père. Pour cette raison, le généticien m’a fait comprendre que si j’ai un garçon atteint, il n’aura pas une forme plus grave que lui. Cela m’a rassurée. Aujourd’hui, mon conjoint et moi-même n’envisageons pas de recourir au diagnostic prénatal lorsqu’une grossesse sera en cours.”

Estimer le risque de transmission de la maladie

Le risque de transmission est la probabilité de transmettre ou de recevoir l'anomalie génétique responsable de la maladie. Il dépend de la maladie ; on ne peut donc l'évaluer que si l'on dispose d'un diagnostic certain, ce qui demande de rassembler les informations existantes sur la maladie dans la famille.

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

Le médecin généticien et/ou le conseiller en génétique doivent cerner la demande de la personne (ou du couple) qui consulte et faire le point sur les informations dont elle dispose.

L'interrogatoire de la personne aide à construire l'arbre généalogique et à reconstituer l'histoire familiale en suivant l'expression de la maladie dans la famille : qui est malade et qui ne l'est pas, la sévérité de la maladie est-elle variable, y-a-t-il eu des décès précoces ?... De l'arbre généalogique, s'il est assez parlant, peut être déduit le mode de transmission de la maladie.

Cette étape met en avant l'histoire familiale et peut confronter la personne à des situations délicates : un diagnostic incertain qui oblige à reprendre les bilans auprès du parent atteint (en terme médical, on parle du "cas index"), la réactivation d'événements familiaux ou personnels difficiles, des non-dits...

Rassembler les éléments relatifs au diagnostic de la maladie

Le conseil génétique n'est possible que si le généticien dispose du diagnostic précis de la maladie ; il peut être obtenu par des examens médi-

caux différents selon les maladies. Le diagnostic génétique, c'est-à-dire l'identification de l'anomalie en cause dans une famille en particulier, est très souvent indispensable pour poursuivre la démarche de conseil génétique.

Dans les faits, le généticien ne dispose pas forcément de ces éléments car les consultants ne les possèdent pas toujours. Il va donc falloir les rassembler. Ce travail plus ou moins long peut amener le généticien (et/ou le conseiller en génétique) 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 par le médecin généticien pour affiner le diagnostic et identifier l'anomalie génétique en cause.

Estimer le risque de transmission

Le risque de transmission est la probabilité d'avoir reçu ou de transmettre l'anomalie génétique responsable de la maladie.

Dans les maladies liées à un seul gène (maladies monogéniques) le risque de transmission dépend du mode de transmission de la maladie : le risque de transmission est toujours le même pour un même mode de transmission.

TÉMOIGNAGE

Rechercher les informations jusqu'à identifier l'anomalie génétique en cause

“Le conseil génétique comporte des étapes qui s'apparentent à rassembler les pièces d'un puzzle. Ce rôle nous revient en tant que généticien et/ou conseiller en génétique. Les pièces essentielles sont le diagnostic clinique et le diagnostic moléculaire de la maladie. Cependant, rares sont les situations où nous disposons de cette information d'emblée. C'est pourquoi nous demandons à la personne qui consulte d'apporter, le jour du premier rendez-vous, toutes les informations dont elle dispose sur la maladie qui fait l'objet de sa démarche. Ainsi, nous pouvons faire le point sur ce qui manque, vérifier qu'il s'agit bien d'une maladie neuromusculaire, et envisager les investigations futures pour poursuivre la démarche. Il nous faudra souvent accéder aux informations concernant les autres membres de la famille atteints. La loi est stricte : nous ne pouvons pas contacter ces personnes nous-mêmes. Le consultant doit leur parler de sa démarche et leur préciser qu'elle ne peut se faire sans leur collaboration. Pour lui faciliter la tâche, nous lui remettons une lettre qui résume la situation afin qu'il puisse la transmettre aux personnes de sa famille concernées. La plupart du temps, cela fonctionne et celles-ci nous contactent ; mais il arrive que certaines d'entre elles soient réticentes. Il faut dire que cette étape est difficile car elle fait resurgir des aspects de l'histoire familiale parfois compliqués. Nous en tenons toujours compte dans notre approche ; tout au long de la démarche, notre intervention se doit d'être très humaine et à l'écoute.”

Il existe trois modes principaux de transmission dit "mendéliens" : autosomique dominant (AD), autosomique récessif (AR), lié au chromosome X (récessif lié à l'X - RLX).

La plupart des maladies neuromusculaires se transmettent selon l'un ou l'autre de ces modes. Par exemple : la dystrophie musculaire de Duchenne se transmet selon un mode de transmission récessif lié à

l'X (RLX). On dit que c'est une maladie récessive liée à l'X. La dystrophie myotonique de Steinert se transmet selon le mode autosomique dominant ; c'est une maladie autosomique dominante.

L'amyotrophie spinale infantile (SMA) se transmet selon le mode autosomique récessif. C'est une maladie autosomique récessive.

D'autres situations compliquent l'estimation :

un mode de transmission plus complexe (lié au génome mitochondrial d'origine maternelle), des anomalies génétiques particulières, un mode de transmission variable pour une même maladie...

Les conséquences du conseil génétique

Les tests diagnostiques peuvent être utilisés à la suite du conseil génétique lorsque le risque est élevé et que l'anomalie génétique a été identifiée. Ils sont prescrits pour déterminer le statut génétique de la personne, ou dans le cadre d'un projet procréatif lorsque l'un des (ou les) parents s'avère(nt) porteur(s) de l'anomalie génétique.

Connaître son statut génétique

Le diagnostic pour une maladie autosomique récessive ou liée à l'X

Il permet de déterminer si une personne à risque est porteuse de l'anomalie génétique et peut la transmettre.

Ce diagnostic s'effectue à partir d'un prélèvement de sang (prise de sang) d'où l'on extrait l'ADN permettant de rechercher l'anomalie génétique connue dans la famille.

Si la personne possède l'anomalie génétique, elle peut la transmettre mais ne risque pas de développer la maladie, ce qui différencie ce diagnostic du diagnostic présymptomatique.

L'impact peut être néanmoins important pour la personne si le résultat est défavorable.

En effet, le risque ne concerne pas directement la personne (dans de

rare cas, une maladie récessive liée à l'X peut s'exprimer *a minima* chez la femme) mais peut concerner sa descendance. Pour les maladies récessives autosomiques, les conséquences dépendent alors complètement du statut génétique du conjoint.

Le diagnostic présymptomatique (DPS)

Il permet de déterminer si une personne à risque qui, à sa connaissance, ne présente aucun symptôme est porteuse ou non de l'anomalie génétique présente dans la famille. Le DPS s'applique essentiellement aux maladies autosomiques dominantes à manifestation clinique tardive mais aussi, pour les hommes, à certaines maladies liées à l'X à âge de début variable : si la personne s'avère porteuse de l'anomalie, elle pourra développer la maladie et la transmettre.

Le DPS chez l'adulte

Il se déroule selon un protocole précis :

- une phase d'information et de réflexion : le généticien informe le consultant et propose un entretien psychologique. Ces deux consultations ont pour but d'aider la personne à décider de faire ou de ne pas faire le test ;
- une période obligatoire de réflexion ;
- le recueil du consentement éclairé de la personne ;
- le prélèvement de sang pour réaliser le test génétique et l'analyse moléculaire ;
- le rendu du résultat par le médecin généticien (lors d'un entretien), avec une proposition d'accompagnement après l'annonce, quel que soit le résultat.

La procédure peut être interrompue à tout moment par la personne.

Décider d'effectuer un DPS est un choix difficile en particulier pour les personnes qui ont dans leur entourage un parent atteint et qui connaissent bien la maladie et son évolution. Un résultat, qu'il soit défavorable ou favorable, entraîne toujours des remaniements psychologiques,

familiaux et sociaux très importants. Après avoir réfléchi aux conséquences de la réalisation du test, un certain nombre de personnes décide de ne pas le faire et préfère attendre un moment plus propice de leur vie pour entreprendre la démarche. Tant qu'il n'y aura pas de traitement curatif ou préventif, la liberté de ne pas savoir doit être respectée.

Le DPS chez l'enfant

Pour les enfants mineurs, la loi n'autorise la prescription du DPS que si un bénéfice médical est attendu : possibilité de traitement et/ou d'une prise en charge et d'une surveillance spécifiques. Dans ce cas, il est important de mesurer les enjeux d'une telle décision pour l'enfant en s'interrogeant sur les répercussions

profondes que le résultat du diagnostic présymptomatique pourrait occasionner chez lui et son entourage.

Quoi qu'il en soit, un test génétique ne peut pas être effectué à l'insu de l'enfant. Cela implique non seulement d'informer l'enfant individuellement, mais également 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.

Connaître le statut génétique d'un enfant à naître

Le diagnostic prénatal (DPN)

Il permet de rechercher chez le fœtus la ou les anomalies génétiques responsables d'une maladie génétique

dont un parent ou les deux sont porteurs et donc de déterminer si l'enfant à naître sera ou non atteint de la maladie.

Il repose sur l'analyse génétique de l'ADN extrait d'une biopsie de trophoblaste à partir de 11 semaines d'aménorrhée (arrêt des règles) ou du liquide amniotique à 15-16 semaines d'aménorrhée.

Les enjeux de ce diagnostic doivent être bien pesés car ils posent la question de l'interruption de la grossesse.

Pour certaines maladies d'expression très variable, il est difficile de prévoir la sévérité de l'atteinte. Il est donc recommandé que le DPN soit préparé par un conseil génétique du couple à risque bien avant la grossesse.

EN PRATIQUE

Les tests diagnostiques dans les maladies neuromusculaires

• Diagnostic pour les maladies autosomiques récessives ou liées à l'X

Si l'anomalie génétique en cause est connue, elle peut être recherchée dans les maladies neuromusculaires.

• Diagnostic présymptomatique (DPS)

Il concerne les principales maladies neuromusculaires autosomiques dominantes (dystrophie facio-scapulo-humérale, dystrophie myotonique de Steinert, dystrophie musculaire oculopharyngée et dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss) et dans certains cas pour les hommes des maladies liées à l'X (dystrophinopathies à manifestation tardive). En l'absence de traitement, l'intérêt médical pour ces maladies est de bénéficier d'une prise en charge médicale adaptée.

Chez l'enfant mineur : le DPS n'est possible que si un bénéfice médical direct, en terme de prise en charge et/ou de prévention, a été identifié. Par exemple, pour la dystrophie myotonique de Steinert et la dystrophie d'Emery-Dreifuss dominante, le DPS peut être proposé chez l'enfant à partir de 10 ans afin d'engager une surveillance cardiaque régulière.

Pour les autres pathologies sans aucune prévention possible à ce jour, la question du bénéfice direct pour l'enfant se pose au regard de l'absence de traitement et des conséquences psychologiques négatives s'il s'avère que l'enfant est porteur de l'anomalie génétique : difficulté notamment à se projeter dans l'avenir après obtention d'un résultat défavorable.

• Diagnostic prénatal (DPN)

Il concerne toute maladie neuromusculaire dès lors que la ou les anomalie(s) génétique(s) est(sont) connue(s) et peut(peuvent) être recherchée(s). Selon la loi, la décision de DPN se discute au cas par cas, en fonction de la pathologie, d'autant que la méthode de prélèvement n'est pas sans risque pour le fœtus. La demande est accessible dans les amyotrophies spinales (SMA), la dystrophie myotonique de Steinert de transmission maternelle, la dystrophie musculaire de Duchenne ou les dystrophies musculaires congénitales.

• Diagnostic préimplantatoire (DPI)

La difficulté technique de la fécondation *in vitro*, l'investissement physique et psychique nécessaire, l'attente très longue, contribuent à limiter cette approche. Aujourd'hui, le DPI est surtout entrepris pour la dystrophie myotonique de Steinert, les dystrophies musculaires de Duchenne et Becker, et l'amyotrophie spinale (SMA). Trois centres agréés en France pratiquent le DPI (pour toutes les maladies génétiques dont les maladies neuromusculaires) : Paris (hôpitaux Necker et Antoine-Béclère), Strasbourg (CHU Schiltigheim) et Montpellier (hôpital A. de Villeneuve).



Le diagnostic préimplantatoire (DPI)

Il consiste, lors d'une procédure de fécondation *in vitro* (FIV), à vérifier qu'un embryon n'est pas porteur de l'(ou des) anomalie(s) génétique(s) avant de le réimplanter dans l'utérus. Ce diagnostic s'effectue à partir d'une cellule d'un embryon alors qu'il n'est encore constitué que de 8 à 16 cellules. L'étude génétique est réalisée sur l'ADN de cette unique cellule. Seuls les embryons indemnes seront réimplantés pour obtenir une grossesse.

POUR INFO

Tests diagnostiques : que dit la loi ?

Le code de la Santé Publique, le décret du 23 juin 2000 et la loi de bioéthique révisée en août 2004 définissent le cadre juridique de la prescription des tests diagnostiques :

- le recueil du consentement libre et éclairé est obligatoire ;
- le droit de "*ne pas savoir*" doit être respecté à tout moment ;
- seul le médecin prescripteur est autorisé à communiquer les résultats du test ;
- pour la personne asymptomatique, les tests doivent être prescrits par un médecin appartenant à "*une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques*" ;
- chez le mineur, le diagnostic génétique n'est prescrit que "*si ce dernier ou sa famille peuvent personnellement 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*".



Les limites du conseil génétique

Même si le risque de transmission peut souvent être estimé, il est parfois difficile d'aller au bout de la démarche du conseil génétique à cause de difficultés diagnostiques ou pronostiques. Parfois également, le risque de transmission ne peut être estimé.

Le conseil génétique dans les maladies neuromusculaires bénéficie des avancées de la recherche : pour de nombreuses maladies, les gènes et les anomalies génétiques en cause ont été identifiés, les modes de transmission sont connus. Néanmoins, des limites persistent.

Impossibilité d'identifier l'anomalie génétique d'origine (difficulté diagnostique)

Plusieurs gènes peuvent être à l'origine d'une même maladie (hétérogénéité génétique) ; de nombreuses anomalies génétiques différentes dans un même gène peuvent aboutir à une même maladie (hétérogénéité allélique) : la recherche de l'anomalie génétique est alors plus complexe. Ces difficultés peuvent concerner toutes les pathologies mais plus souvent les dystrophies des cein-

tures, les neuropathies sensitivo-motrices (CMT), les dystrophies musculaires congénitales et les myopathies congénitales pour lesquelles plusieurs gènes sont impliqués ou encore la dystrophie musculaire de Duchenne, pour laquelle plusieurs anomalies génétiques sont

retrouvées.

Le généticien ne peut alors apporter de réponse définitive. L'incertitude demeure, pouvant générer inquiétude et angoisse chez le patient et sa famille.

Le maintien d'un dialogue entre les membres de l'équipe pluridisciplinaire (généticien, conseiller en génétique, médecins de spécialité, psychologue, médecin traitant...), la personne et son entourage peut contribuer à apaiser les tensions.

POUR INFO

Quand le conseil est-il possible ?

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 alors se présenter :

- le mode de transmission et le diagnostic moléculaire de la maladie sont connus. L'estimation du risque et le conseil génétique sont possibles, ainsi que la recherche de l'anomalie génétique chez les apparentés à l'aide de tests génétiques (DPS, DPI, DPN) ;
- le mode de transmission de la maladie est connu mais pas l'anomalie génétique en cause (pas de diagnostic moléculaire). L'estimation du risque de transmission et le conseil génétique sont possibles. Toutefois, l'absence de diagnostic moléculaire de la maladie empêche 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.



Les progrès scientifiques constants permettent aussi parfois d'apporter une réponse plusieurs mois ou années après la première démarche : n'hésitez pas à consulter de nouveau à distance.

Impossibilité de prévoir la sévérité de la maladie (difficulté pronostique)

Parfois, l'expression clinique d'une même maladie varie d'une personne à l'autre alors que l'anomalie génétique

est la même : elle peut être discrète ou sévère. Même si un test génétique pratiqué après le conseil génétique révèle que la personne (ou le fœtus) est porteuse de l'anomalie en cause, la gravité de la maladie sera difficile voire impossible à prévoir. Ce risque est à prendre en compte. Cela concerne essentiellement la myopathie facio-scapulo-humérale, la dystrophie myotonique de Steinert, la maladie de Charcot-Marie-Tooth. Ces maladies ont une grande variabilité

d'expression dont on ne connaît pas encore bien l'origine.

Limites d'estimation du risque de transmission

Certaines pathologies ne se transmettent pas selon un mode mendélien : c'est le cas des myopathies mitochondriales dont le mode de transmission peut être exclusivement maternel. Le risque ne peut pas être estimé.

Les étapes du conseil génétique

Le conseil génétique dans les maladies neuromusculaires est accessible dans la plupart des consultations pluridisciplinaires qui comportent une consultation de génétique et se fait en plusieurs étapes.

La première consultation : poser la situation

En présence du généticien, du conseiller en génétique et du psychologue, ce rendez-vous sert à exposer votre demande, vos premières questions. Etape d'information (objectifs du conseil génétique, risque de transmission...) et de recueil des données existantes (construction de l'arbre généalogique, diagnostic précis ou non, résultats d'examens...), c'est un moment durant lequel s'instaure la confiance.

- **Avant ce rendez-vous**, rassemblez les documents concernant la maladie : diagnostic moléculaire, informations sur la famille, courriers...

- **Pendant le rendez-vous**, posez vos questions, reformulez ce que vous avez compris pour vérifier que tout est clair pour vous. Si vous en ressentez le besoin, demandez un

accompagnement psychologique dès ce rendez-vous.

- **Après le rendez-vous**, recontactez le conseiller en génétique si vous souhaitez d'autres précisions.

La recherche d'informations : vers un diagnostic de certitude

Parfois, dès le premier rendez-vous les informations sont assez précises pour envisager les tests diagnostiques. Dans d'autres cas, il faudra étayer les informations pour obtenir un diagnostic moléculaire 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. Dans ce cas, ces derniers devront contacter la consultation de génétique et se prêter à des tests diagnostiques. Cette étape peut être longue (parfois plusieurs mois) et ne pas toujours aboutir.

La seconde consultation : présenter les données recueillies

Ce rendez-vous suit le travail du généticien et/ou du conseiller en génétique qui a rassemblé les informations sur la maladie. Si le résultat est sans ambiguïté - la maladie et son mode de transmission sont connus ainsi que l'anomalie génétique - le généticien vous expliquera précisément ces données et les risques pour vous-même et les générations futures. La question des tests diagnostiques présymptomatique, préimplantatoire ou prénatal peut alors être abordée. Si des résultats manquent, vous serez informé qu'il faut poursuivre les investigations.

S'approprier les informations et envisager les conséquences

Une fois les données théoriques bien comprises, vous serez amené à réfléchir à la suite à donner au conseil génétique (envisager une grossesse, faire un test prénatal, connaître son statut génétique...). Cette phase d'élaboration qui précède la prise de décision peut être lon-

**Informez vos proches : vous seul(e) pouvez le faire**

Après chaque consultation, le généticien vous remet un compte-rendu qui contient les informations essentielles : la maladie, le mode de transmission, les risques, les conclusions et les prochaines étapes de la démarche. Une copie des comptes-rendus peut être adressée à votre médecin traitant.

Des documents explicatifs écrits vous sont également remis : il peut s'agir notamment des schémas explicatifs qui ont été faits pendant la consultation, de documents expliquant les notions théoriques génétiques et celles se rapportant plus spécifiquement à votre situation. Tous ces documents sont très utiles comme support pour expliquer à vos proches ce qui vous a été dit. En particulier, vous serez peut-être amené(e) à demander aux membres de votre famille concernés par la maladie de prendre contact avec la consultation de génétique pour confirmer un diagnostic. Par ailleurs, vous aurez peut-être aussi à informer les membres de votre famille de la présence et de la nature de la maladie génétique et vous seul(e) pourrez le faire. Cette étape peut être délicate ; mais ne pas le faire peut avoir des conséquences très importantes pour ces personnes. Si vous en ressentez le besoin, demandez conseil au généticien, au conseiller en génétique et/ou au psychologue ; ils peuvent vous aider à trouver la façon de transmettre cette information.

que et nécessiter plusieurs rencontres avec le généticien, le conseiller en génétique et le psychologue. Ces derniers doivent accompagner la réflexion des personnes pour que les décisions prises soient au plus près de ce qu'elles pensent être juste dans leur situation.

L'accompagnement psychologique au long de la démarche

La démarche du conseil génétique fait émerger des questions qui étaient parfois diffuses et qui se formalisent à ce moment-là. Elle fait parfois ressurgir des conflits familiaux, et déstabilise un équilibre qui s'était installé après l'annonce du diagnostic.

Un psychologue clinicien formé au conseil génétique peut donc être associé aux rendez-vous et recevoir ensuite les personnes si elles en sont d'accord ou à leur demande.

L'entretien avec le psychologue offre un espace où la personne (ou le couple) qui consulte peut verbaliser

ses interrogations et ses inquiétudes liées aux tests génétiques et leurs conséquences pour elle-même, sa famille, son avenir...

Lorsqu'un test présymptomatique s'avère défavorable, il marque le passage d'une probabilité d'être porteur à une certitude de l'être. Après le résultat du test, les bouleversements qui en résultent sont

souvent imprévisibles ; ils dépendent de chaque individu, de la situation familiale, de l'histoire de la maladie dans la famille...

Des questions se posent : comment annoncer ce résultat aux divers membres de sa famille, notamment lorsque des enfants majeurs ne sont pas encore au courant du risque génétique dans la famille ? Quel est le meilleur moment pour informer ses enfants ? Doit-on le faire même si les enfants sont encore jeunes ? Quelles décisions prendre après ce résultat ?...

Pour ceux qui ne sont pas porteurs, un sentiment de culpabilité peut émerger vis-à-vis de ceux qui sont porteurs ou malades ("pourquoi eux et pas moi ?") ; si la personne s'est construite avec l'idée qu'elle était porteuse de l'anomalie génétique, et que ses choix de vie ont été faits en fonction de cette idée, un résultat favorable peut remettre violemment en question ces choix... D'où l'importance d'un entretien psychologique après l'annonce du résultat du test.

Informez mes frères et sœurs a été une de mes priorités

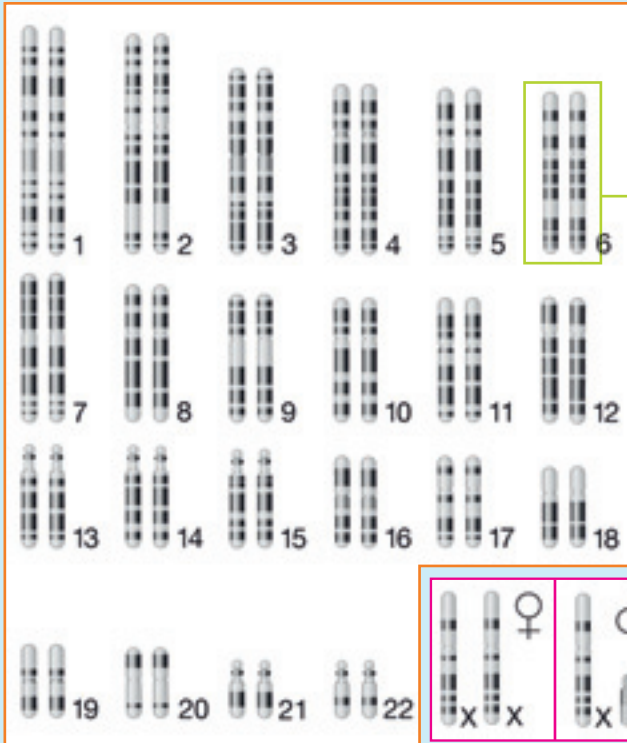
"J'ai eu le diagnostic de ma maladie - le syndrome de Kennedy - il y a 10 ans (j'avais 49 ans). Je connais bien le mode de transmission de cette maladie et j'ai tout de suite compris la nécessité d'en informer mes frères et sœurs (en plus de ma propre fille) puisque nombre d'entre eux ont des enfants et petits-enfants. Il se trouve que ma fratrie est très grande : nous sommes douze, 7 filles et 5 garçons. J'ai contacté chacun par téléphone en les informant de ce résultat. Je leur ai ensuite adressé des documents explicatifs en leur proposant de recourir au conseil génétique pour se déterminer pour eux-mêmes. Cela a été très difficile ; tous n'ont pas voulu faire le test. Parmi ceux qui l'ont fait, certains (frères et sœurs) sont porteurs de l'anomalie mais refusent d'en avertir leurs enfants (certains d'entre eux sont sans doute porteurs de l'anomalie génétique) ; ils ont peur des conséquences sur ces derniers. Je trouve cela très dommage, car je crois vraiment au bénéfice de savoir, pour pouvoir mieux gérer sa maladie le cas échéant. Informer la famille au sens large est primordial mais ce n'est pas simple. Nous avons souvent été proches du conflit. Je n'ai pas renoncé à les convaincre mais cela reste très délicat."

Modes de transmission et risque

Le risque de transmission est un risque statistique. Pour une maladie donnée, le risque que l'anomalie génétique se transmette ou non est le même à chaque grossesse, c'est-à-dire à chaque fécondation. Ensuite, que la maladie se développe ou non dépend de ses caractéristiques (dominante ou récessive).

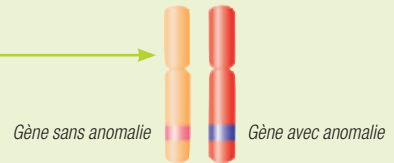
Le génome (tous les gènes) de chaque être humain est réparti sur 23 paires de chromosomes

Dans chaque paire, un des chromosomes est hérité de la mère, l'autre du père.



Les gènes ont plusieurs versions

Les deux autosomes d'une même paire possèdent les mêmes gènes, au même emplacement. Nous avons donc 2 exemplaires de chaque gène. Ces exemplaires peuvent être identiques ou un peu différents.

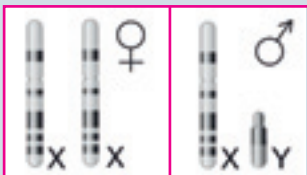


Par exemple : si un des exemplaires d'un gène sur un des 2 chromosomes d'une paire contient une anomalie génétique, l'autre exemplaire sur le chromosome homologue peut ne pas la contenir.

Homozygote : deux exemplaires identiques du gène.
Hétérozygote : deux exemplaires différents du gène.

Autosomes et chromosomes sexuels

Les 22 premières paires sont constituées de 2 chromosomes homologues 2 à 2, les **autosomes**, identiques dans les deux sexes.



La 23^e paire est constituée des deux **chromosomes sexuels**. Ils sont homologues chez la femme (XX) et différents chez l'homme (XY).

La plupart des maladies neuromusculaires sont dues à une anomalie sur un seul gène (monogénique)

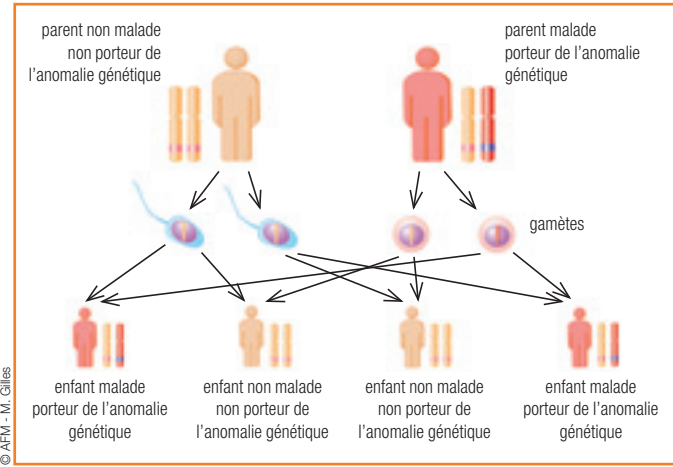
Maladie autosomique : maladie due au défaut d'un gène situé sur un autosome. Elle peut toucher l'homme et la femme.

Autosomique dominante (AD) : il suffit que l'anomalie génétique soit présente sur un seul exemplaire du gène et pas sur l'autre pour que la maladie se développe.

Autosomique récessive (AR) : l'anomalie génétique doit être présente sur les 2 exemplaires du gène pour que la maladie se développe.

Maladie liée à l'X : maladie due à une anomalie sur un gène porté par le chromosome X. Les maladies récessives liées à l'X touchent essentiellement l'homme.

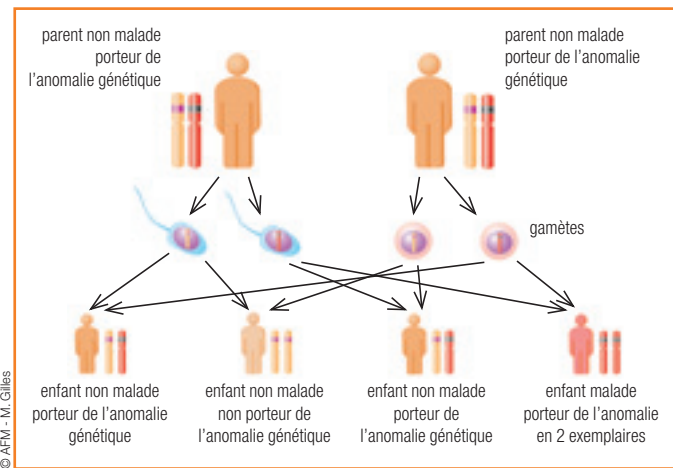
dans les maladies neuromusculaires



Transmission autosomique dominante

Un seul des deux parents est porteur de l'anomalie génétique sur un seul exemplaire du gène et il est malade. Si l'autre parent n'a pas l'anomalie génétique, il y a, à chaque grossesse, un risque de 50% (2 sur 4) que l'enfant reçoive l'anomalie génétique et soit malade. Il y a aussi 50% (2 sur 4) de chance que l'enfant ne la reçoive pas.

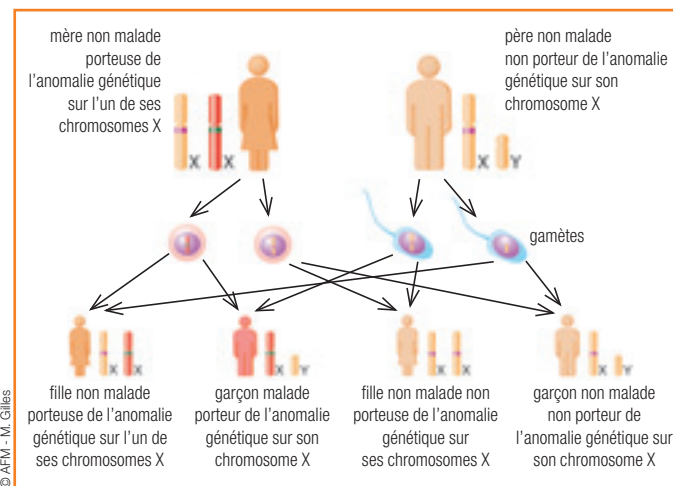
Exemples : certaines dystrophies des ceintures (LGMD), dystrophie facio-scapulo-humérale (FSH), dystrophie myotonique de Steinert, certaines CMT, certaines myopathies congénitales...



Transmission autosomique récessive

Les deux parents sont porteurs de l'anomalie génétique sur un seul exemplaire du gène mais ils ne sont pas malades. Il y a, à chaque grossesse, un risque de 25% (1 sur 4) que l'enfant reçoive l'anomalie génétique en double exemplaire (venant de chaque parent) et soit malade ; il y a aussi un risque de 50% (2 sur 4) que l'enfant reçoive l'anomalie en simple exemplaire et ne soit pas malade et 25% de chance qu'il ne la reçoive pas.

Exemples : amyotrophies spinales (SMA), dystrophies musculaires congénitales, sarcoglycanopathies, calpainopathies, dysferlinopathies...



Transmission liée à l'X par la mère

Une femme porteuse de l'anomalie génétique sur l'exemplaire du gène d'un seul de ses deux chromosomes X n'est pas malade ; la maladie peut se transmettre par elle. Chacun de ses garçons a un risque de 50% de recevoir l'anomalie génétique et d'être malade. Chacune de ses filles a un risque de 50% de recevoir l'anomalie génétique sans être malade.

Si c'est l'homme qui est porteur de l'anomalie génétique (et atteint), chacune de ses filles en sera également porteuse sans être malade alors que les garçons n'en seront pas porteurs.

Exemples : dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker, dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss liée à l'X, syndrome de Kennedy...

EN SAVOIR +

<http://www.afm-france.org>

<http://www.orphanet.fr>

“Principales maladies neuromusculaires”,

Fiche technique, AFM, 2008.

“Diagnostic des maladies neuromusculaires”,

Repères Savoir & Comprendre, AFM, 2005.

“L’annonce du Diagnostic... et après”,

Repères Savoir & Comprendre, AFM, 2005.

“Le voyage de Luna”,

Diane Barbara & Frédérick Mansot,

Acte Sud Junior, 2002.

Ce document a été rédigé à l’occasion de la 5^e journée nationale sur les maladies neuromusculaires (le 27 septembre 2008), portant sur le conseil génétique. Il a été validé par A. Toutain, D. Héron, P.S. Jouk, G. Lopez, C. Segissement, M. Gargiulo, M. Frischmann, M.L. Babonneau et W. Boucharaf.

Nous remercions chaleureusement toutes les personnes qui ont apporté leur témoignage pour enrichir ce dossier, ainsi que toutes celles qui ont participé à son élaboration.



Association reconnue d'utilité publique
 1, rue de l'Internationale - BP 59 - 91002 Evry cedex
 Tél. : 01 69 47 28 28 - Fax : 01 60 77 12 16
 Siège social : AFM - Institut de Myologie
 47-83, boulevard de l'Hôpital 75651 Paris cedex 13
www.afm-france.org