

# Les premières applications

La médecine prédictive pose d'ores et déjà des problèmes concrets : le stockage des échantillons biologiques, l'utilisation de l'information génétique par les assureurs, l'emploi des tests pour des maladies curables ou non.

## Maladie de Huntington

### Diagnostic présymptomatique d'une maladie incurable

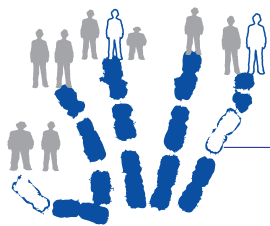
**Alexandra Dürr**  
Docteur,  
mémogénéticienne  
**Marcela Garguilo**  
Psychologue  
**Tecla Capecchi**  
Assistante sociale  
**Isabelle Lagroua**  
Infirmière  
**Khadija Lahlou**  
Psychiatre  
**Josué Feingold**  
Professeur de  
génétique  
Département de  
génétique, cytogéné-  
tique et embryologie  
et Inserm U289  
Hôpital de la  
Salpêtrière, Paris

Les progrès rapides de la génétique moléculaire effectués ces dernières années ont créé des situations radicalement nouvelles auxquelles le clinicien se trouve de plus en plus souvent confronté. De fait, la découverte d'anomalies génétiques associées à des maladies héréditaires offre la possibilité de confirmer un diagnostic chez un patient par analyse moléculaire, mais ouvre également la voie au diagnostic présymptomatique. Dans ce dernier cas, il s'agit d'un individu à risque pour une maladie mais n'en présentant pas de signe, qui désire connaître son statut génétique réel par rapport à cette maladie qui touche d'autres membres de sa famille. Le diagnostic présymptomatique concerne des maladies de révélation tardive, dans lesquelles seule l'analyse moléculaire permet de déterminer avec certitude si une personne à risque, mais encore asymptomatique, est porteuse de l'anomalie génétique responsable de la maladie. Les enjeux de la révélation du statut génétique réel sont considérables lorsqu'il s'agit d'une affection grave sans thérapeutique préventive ou curative. Le décalage actuel entre l'existence d'un test moléculaire et l'absence des possibilités de prévention est de plusieurs dizaines d'années. Ce hiatus entre la possibilité de diagnostic moléculaire et l'absence de traitement est rempli par l'espoir de trouver un moyen de retarder l'apparition des premiers signes de la maladie et par le sentiment d'injustice et d'impuissance actuelle face à la maladie.

La maladie de Huntington a donné lieu à la réflexion la plus approfondie et bénéficie du plus grand recul dans

la pratique de tests présymptomatiques. C'est une maladie de transmission autosomique dominante avec une histoire familiale de démence et/ou de mouvements choréiques quasi constante. Elle est rare, avec une prévalence estimée à 1 à 2/10 000, et elle atteint toutes les ethnies. Cette maladie est la première pour laquelle un test présymptomatique devint techniquement possible dès la fin des années quatre-vingt. Il correspondait aussi à une demande des familles qui vivent très douloureusement les troubles moteurs et surtout le fléchissement intellectuel associé à des troubles du comportement qui la caractérisent. La réflexion a conduit à l'élaboration d'un texte qui définit les bonnes pratiques du diagnostic présymptomatique de la maladie de Huntington. Six principes sont mis en avant : bénéfique, autonomie, choix éclairé, confidentialité, droit de ne pas savoir et égalité. Dans ce cadre, le bénéfique n'est pas thérapeutique et dépend de la demande individuelle de la personne à risque. 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 sur 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. Le droit de ne pas savoir doit être respecté en toutes circonstances. 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.

Afin de prendre en compte des 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 ; assistante



sociale au courant des enjeux sociaux et des conséquences dans le domaine des assurances ; infirmière de génétique consciente de la nécessité d'expliquer et de vérifier le déroulement des entretiens dans le temps. 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. En effet, chaque couple ou individu se présentant à la consultation le feront pour des raisons individuelles propres, reflétant une histoire unique du vécu de la maladie et une motivation personnelle pour faire ou ne pas faire le test. Les différentes facettes des motivations réelles nécessitent d'approcher la maladie sous des angles et avec des intervenants différents. La motivation la plus fréquente est de savoir, de lever le doute sur le statut génétique, suivi par le souhait de préparer l'avenir, le besoin d'informer les descendants du risque réel et le souhait d'un diagnostic prénatal... Nous avons pu montrer que le désir d'avoir un enfant en étant à risque n'est pas conditionné par le risque génétique de la maladie de Huntington mais répond aux mêmes motivations que tout désir de grossesse.

Nous proposons donc, quelle que soit la motivation mise en avant, un cadre strict de trois entretiens après le premier contact jusqu'à la prise de décision et le prélèvement sanguin : une consultation avec la psychologue, une avec l'assistante sociale et une dernière avec le généticien (figure 1). Les personnes à risque connaissent le nom des intervenants ; une brochure leur est remise avec un numéro de téléphone direct qui permet une organisation sans attente des rendez-vous successifs. La possibilité de rencontrer un psychiatre ou une neuropsychologue pour des tests de mémoire est également offerte. L'intérêt de cette prise en charge est souligné par les faits suivants :

- moins d'une personne sur deux poursuit sa démarche après la consultation d'information,
- 10 % de celles qui entament la procédure choisissent encore de ne pas faire le test,
- environ 10 % demandent à rencontrer la psychologue au moins deux fois avant de poursuivre.

L'expérience à l'hôpital de la Salpêtrière entre novembre 1992 et avril 2001 a permis de rencontrer 633 personnes à risque pour la maladie de Huntington, parmi lesquelles 312 ont demandé et reçu un résultat. Un groupe de réflexion européen sur le diagnostic prénatal dans la maladie a confirmé que ce diagnostic est une demande rare avec un âge de début moyen de 35 ans. Cela 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. Une dizaine de structures pluridisciplinaires accueillent en France les demandeurs de tests présymptomatique ou prénatal pour la maladie de Huntington. Ces consultations prennent également en charge les candidats à un test présymptomatique pour d'autres maladies héréditaires à révélation tardive, comme

les ataxies cérébelleuses familiales, la myotonie de Steinert, les neuropathies héréditaires dont les gènes ont été identifiés ces dernières années. C'est dans cet esprit que le décret du 23 juin 2000 limite la prescription des tests présymptomatiques à des équipes pluridisciplinaires qui pourront accompagner la personne à risque avant, pendant et après le test.

Quel est l'impact du résultat et les conséquences

## Prédiction des effets indésirables des médicaments

L'homme est exposé à de multiples substances étrangères, dont les médicaments qui sont métabolisés par différentes enzymes. La variabilité interindividuelle de ces voies métaboliques est responsable de certaines différences importantes observées dans les réactions aux médicaments, tant sur le plan de leur efficacité que de leur toxicité. La pharmacogénétique étudie les variations d'origine génétique du métabolisme des médicaments. L'étude de la TPMT (ThioPurineMéthylTransférase) est un exemple remarquable des applications cliniques de celle-ci puisqu'elle permet de prédire la survenue d'un effet secondaire grave : l'hématoxicité de l'Azathioprine.

L'Azathioprine (Aza) est un médicament couramment utilisé comme immunosuppresseur dans le traitement préventif des rejets aigus de greffes d'organes solides, en particulier au cours des greffes rénales. L'Aza est aussi indiquée dans les formes sévères de nombreuses maladies auto-immunes comme par exemple la maladie de Crohn. La 6-mercaptopurine (6-MP) est un dérivé de l'Aza utilisé comme chimiothérapie anticancéreuse dans le traitement d'entretien des leucémies aiguës lymphoïdes (LAL).

L'Aza et la 6-MP sont responsables d'atteintes de la moelle dose-dépendantes généralement réversibles à l'arrêt du traitement, pouvant aller jusqu'à de véritables aplasies médullaires. Ces réactions contre-indiquent la poursuite du traitement et peuvent menacer le pronostic vital en raison du risque infectieux. Ces médicaments sont de plus responsables d'hépatites cholestatiques ou de réactions d'hypersensibilité. Ces effets se-

**Marie-Anne Welti**  
Médecin, interne en  
biologie médicale

**Marie-Anne Loriot**  
Médecin, assistante  
hospitalo-  
universitaire

**Philippe Beaune**  
PUPH, chef de  
service biochimie B  
de l'Hôpital  
européen Georges-  
Pompidou, U 490  
InsERM

d'un résultat défavorable ? 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. *A priori*, le résultat, quelle que soit sa nature, représente un moment crucial qui précède des changements de vie à court et à long termes. De fait, les personnes à risque forment, avant leur sou-

hait de voyager, de profiter de leur vie au maximum et soulignent leur bonheur de quitter le statut de personne à risque. Pourtant, un quart des personnes ne manifeste aucune réaction et ne signale aucun changement après le résultat. Seulement 60 % des personnes à risque qui ont reçu un résultat favorable se disent heureuses. Quelle est la raison d'absence de réaction et de changement de vie après le résultat ? Que signifie

## Exemple de l'hématotoxicité de l'Azathioprine et de la 6-MercaptoPurine

condaires peuvent être liés à une anomalie du métabolisme de l'Aza.

### Métabolisme de l'Azathioprine

L'Aza doit être métabolisée pour être active. Après son absorption elle est transformée en 6-MP. La 6-MP peut alors entrer dans trois voies métaboliques distinctes. Elle peut être oxydée en acide ThioUrique par le Xanthine Oxydase ou méthylée par la ThioPurineMéthylTransférase (TPMT) en 6-Méthyl MercaptoPurine. Elle peut être convertie en 6-ThioGuanineNucléotides (6-TGN), qui sont les métabolites actifs et toxiques de la 6-MP. La TPMT est donc l'enzyme clef de l'élimination de l'Aza, et les variations de son activité peuvent expliquer les différences interindividuelles de l'efficacité et la toxicité de l'Aza (figure 1).

### Variabilité de l'activité TPMT dans la population

La population générale peut être divisée en 3 groupes ayant des niveaux d'activité TPMT différents : 89 % des individus ont une forte activité TPMT dite normale, 11 % des sujets ont un niveau d'activité intermédiaire et enfin 1 sujet sur 300 a une activité TPMT quasi nulle (figure 2).

Ces variations sont liées à la présence de mutations dans le gène de la TPMT. Les individus hétérozygotes, porteurs d'un allèle normal et d'un allèle muté, ont une activité intermédiaire, et les individus homozygotes, dont les 2 allèles sont mutés, sont totalement déficients.

### Activité TPMT et toxicité hématologique de l'Aza

Chez les sujets déficients en TPMT, la 6-MP est massivement convertie en 6-TGN (figure 1). Ces produits actifs et toxiques s'accumulent dans les cellules et sont responsables d'une hématotoxicité accrue. Quelle que soit l'indication de l'Aza, on observe chez les sujets to-

talement déficients en TPMT des réactions hématotoxiques sévères et rapides : leuconéutropénies, thrombopénies, voire aplasie médullaire. Ces troubles sont réversibles à l'arrêt du traitement. On dispose d'une méthode de dosage de l'activité TPMT à partir d'un simple prélèvement de sang. La détermination de cette activité avant le début du traitement par Aza permet de prédire la survenue d'une réaction hématotoxique et de l'éviter en contre-indiquant définitivement l'Aza chez les patients totalement déficients. Dans le cas des LAL, la 6-MP est un médicament absolument capital, qu'il faut utiliser même en cas de déficit en TPMT. Le dosage de l'activité TPMT sert alors à adapter la posologie : très faible pour les individus totalement déficients et légèrement réduite pour les sujets ayant une activité intermédiaire, ce qui permet d'éviter la plupart des accidents hématologiques. Ainsi, un dépistage systématique des déficits en TPMT avant l'instauration d'un traitement par Aza permet de prédire et de prévenir les aplasies sévères engageant parfois le pronostic vital. Cette attitude est justifiée sur le plan économique. Une étude canadienne montre en effet que le coût de prise en charge des aplasies secondaires à des déficits complets en TPMT est équivalent à celui du dépistage systématique ; il est inférieur à celui-ci si on considère les accidents survenant chez les hétérozygotes.

### Conclusion

La toxicité et l'efficacité de l'Aza sont en partie prévisibles grâce à la détermination de l'activité TPMT. L'intégration de la pharmacogénétique dans le suivi thérapeutique permet une optimisation des traitements, ce qui évite des accidents iatrogènes dont le retentissement économique est considérable. Le cas de la TPMT est exemplaire, mais n'est pas isolé. En effet, d'autres déficits enzymatiques sont

à l'origine de toxicités particulières. Ainsi le déficit en CYP 2C9 est associé à un risque de surdosage au cours d'un traitement par antivitamine K, de même les métaboliseurs lents pour le CYP 2D6 ont un risque de cardiotoxicité sous venlafaxine (antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine) ... Dans tous ces cas le phénotypage et/ou le génotypage des sujets diminue le risque thérapeutique en identifiant avant traitement les patients à haut risque d'accidents iatrogènes. ■

figure 1

### Schéma simplifié du métabolisme de l'Azathioprine et de la 6-MercaptoPurine

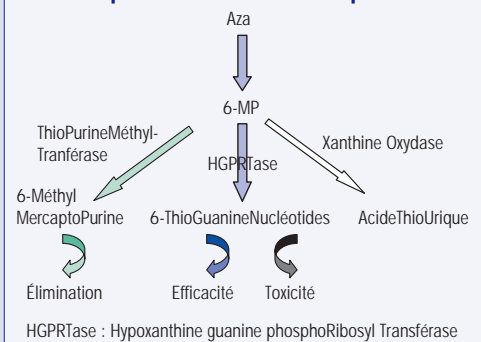
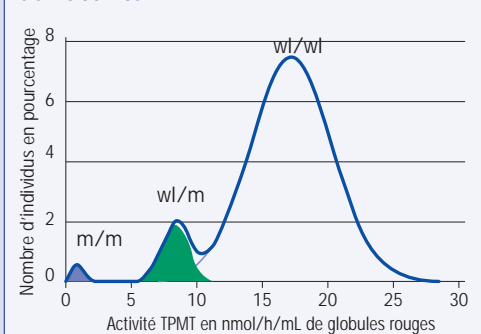


figure 2

### Répartition dans la population générale de l'activité TPMT



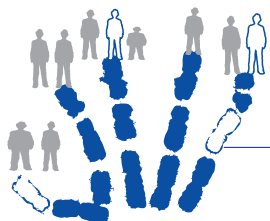
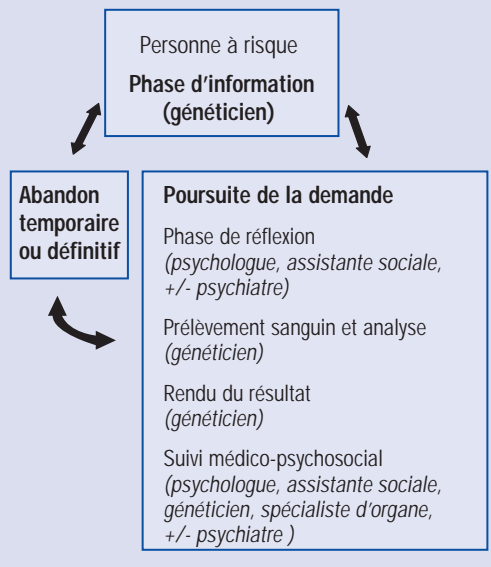


figure 1

### Le déroulement du diagnostic présymptomatique et la place de l'équipe pluridisciplinaire



cette immobilité émotionnelle face à un résultat d'une telle importance ? Malgré l'acceptation du risque réel, la personne à risque se croit en fait « pas du tout » ou « très peu » à risque, voire déjà malade. Ce risque « subjectif » est en partie fondé sur le vécu familial de la maladie ou la ressemblance avec le parent atteint, et correspond à un sentiment profond. Si le résultat et le risque subjectif ne sont pas identiques, le temps d'adaptation à la nouvelle situation sera plus long que s'il y a concordance. Il est frappant de constater qu'un quart des personnes à risque dans chaque groupe n'éprouve aucune réaction immédiatement après le résultat et n'effectue aucun changement à distance. Quel que soit le résultat, l'équipe doit aider la personne à risque à « guérir » d'être à risque. Les choix de vie faits dans l'état « à risque » ne sont plus adaptés à la situation de certitude après le résultat.

Le test prédictif est loin d'être un acte médical neutre. Le résultat équivaut soit à une condamnation soit à une libération. Il est important de ne pas nuire avec le test et que les personnes qui ont eu un résultat ne regrettent pas de l'avoir fait. La réflexion menée par l'équipe multidisciplinaire progresse avec son expérience car chaque personne à risque est un cas particulier. L'expérience acquise permet de mieux évaluer les motivations des personnes à risque et de les aider à anticiper leurs réactions. Le fait que le test présymptomatique existe ne suffit pas à justifier sa pratique et le candidat doit avoir la possibilité d'en évaluer le pour et le contre, sans aucun doute au mieux grâce à une réflexion menée avec l'aide des participants d'une structure pluridisciplinaire. ■

**Dominique Stoppa-Lyonnet**  
Responsable du service de génétique oncologique, Institut Curie, Paris

## Cancer du sein familial

### Diagnostic présymptomatique d'une maladie pour laquelle existent des mesures préventives et thérapeutiques

Certaines familles s'interrogent depuis longtemps, avant même que les médecins aient commencé à s'y intéresser, sur leur prédisposition au cancer du sein. Un fils, à la suite du décès de sa mère, a écrit à un des médecins de l'Institut Curie, en avril 1951 : « *Docteur, devant ces morts successives causées par cette terrible maladie, je finis par me demander si ce fléau n'est pas héréditaire ou tout au moins si la branche maternelle de ma famille n'offrirait pas des prédispositions. Ayant, depuis le 5 février 1949, une fille, exacte reproduction de ma mère, j'en arrive à craindre pour elle. Comment dépister cette affreuse maladie, et la prévenir ?* » Ce témoignage, au-delà de l'émotion qu'il suscite, résume parfaitement bien les préoccupations des familles, et les espoirs mis dans le dépistage et la prévention.

Considérons la situation d'une jeune femme de 39 ans, qui a perdu deux sœurs d'un cancer du sein dont les diagnostics ont été portés aux âges de 36 et 34 ans. Une de ses deux tantes maternelles a été atteinte d'une tumeur ovarienne à 42 ans et l'autre d'une tumeur mammaire bilatérale à 45 ans. Par ailleurs, une de ses cousines maternelles a développé un cancer du sein avant l'âge de 40 ans. Cette situation familiale, réunissant dans une seule branche parentale quatre cas de cancers du sein avant l'âge de 50 ans et un cas de cancer de l'ovaire, est très évocatrice d'une prédisposition génétique sous-jacente et plus particulièrement d'une altération du gène BRCA1. La jeune femme que nous considérons a 50 % de risque d'être porteuse de cette altération. Admettons qu'une altération du gène BRCA1 ait pu effectivement être identifiée à partir de l'analyse génétique de sa cousine atteinte, un test génétique peut alors lui être proposé et lui permettre de savoir si elle a hérité ou non de la prédisposition familiale. S'il s'avère qu'elle n'a pas hérité de la prédisposition, son risque tumoral sera celui de la population générale et ses enfants n'auront pas de risque d'être porteurs de cette prédisposition. En revanche, si elle en a hérité, elle a, à son tour, un risque sur deux de la transmettre à chacun de ses enfants et son risque de développer un cancer du sein est majeur, de l'ordre de 80 % à l'âge de 70 ans, et celui de développer un cancer de l'ovaire de l'ordre de 40 %. Quelle prise en charge peut-on lui proposer ?

Mise à jour d'un texte paru dans : *La médecine prédictive : médecine de l'homme sain au xx<sup>e</sup> siècle*. Paris, Flammarion, éditions Médecine-Sciences, collection *Les dossiers de l'Institut d'études des politiques de santé*, 2000

#### L'expertise Inserm-FNCLCC

On estime que 1 personne sur 500 dans la population est porteuse d'une telle prédisposition. Ainsi, en France,