

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 antivitaminé 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

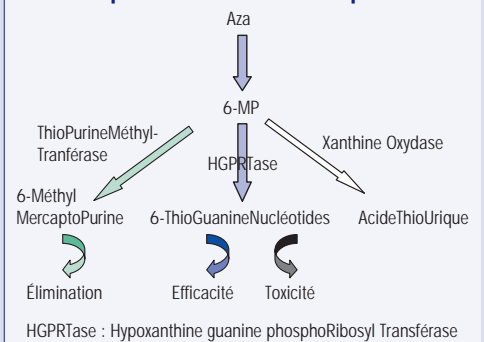


figure 2

Répartition dans la population générale de l'activité TPMT

