

Tests génétiques présymptomatiques : la maladie de Huntington

Marcela Gargiulo

Psychologue clinicienne, docteur en psychologie, Institut de Myologie, attachée à la consultation de génétique du Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP

Résumé

La liste des maladies neurodégénératives pour lesquelles se pratique un test génétique présymptomatique est longue. Ces maladies génétiques suscitent bien des questionnements qui touchent à la condition humaine.

Elles justifient une réflexion rassemblant les associations et la communauté scientifique autour de préoccupations partagées : peur de nuire, de réaliser une pratique médicale hors norme, nécessité de dispositifs de conseil, d'accompagnement.

En somme, la médecine prédictive pose la question de la tension entre conscience, liberté et destin. Elle a une double dimension : celle d'éclairer la personne sur son statut génétique réel, mais également le pouvoir de sceller un destin et une trajectoire de vie.

*Mes pensées,
dit le voyageur à son ombre,
doivent m'indiquer où j'en suis,
non pas me révéler où je vais.
J'aime l'ignorance de l'avenir
et ne veux succomber à l'impatience
ni à la saveur anticipée de choses promises.
Friedrich Nietzsche, *Le Gai savoir*.*

Un savoir anticipé

Les avancées en biologie moléculaire permettent à présent l'identification des individus à risque dans diverses maladies héréditaires. La découverte de l'anomalie génétique associée à des pathologies héréditaires ouvre la voie au diagnostic présymptomatique. Ces tests présymptomatiques permettent à une personne en bonne santé d'accéder par une « simple »¹

¹ Le mot « simple » est ici souligné par le fait qu'une prise de sang peut donner comme résultat un savoir sur l'avenir de la personne. Si la prise de sang est simple à pratiquer les conséquences majeures de cet acte doivent être prises en considération. Il s'agit d'un acte grave.

prise de sang à un savoir sur son statut génétique et de répondre ainsi à la question : « suis-je porteur ou non de l'anomalie génétique responsable de telle maladie qui affecte d'autres membres de ma famille ? »

Mais la complexité du questionnement est majeure pour les personnes « à risque » lorsqu'il s'agit de demander un test présymptomatique d'une maladie à début tardif et pour laquelle il n'existe encore aucun traitement ni aucune prévention possible. Ce test est loin de constituer un acte médical neutre, il mobilise chez les personnes à risque une réflexion profonde sur leur statut, sur leur liberté de savoir ou de ne pas savoir.

D'un point de vue psychique, la notion de test présymptomatique souligne à quel point quelque chose d'essentiel échappe au sujet lui-même : un tel test opère, en effet, une lecture du microcosme génétique pouvant conduire à un résultat paradoxal : celui d'une preuve de la maladie sans signe accessible au champ perceptif. Dans le cas d'un résultat défavorable, la personne se retrouve dans une position de personne en bonne santé, mais menacée par le savoir anticipé d'une maladie qui lui arrivera un jour, sans savoir ni quand ni comment la maladie va se déclarer.

Être malade de l'avenir : la maladie de Huntington

La liste des maladies neurodégénératives pour lesquelles se pratique un test génétique présymptomatique est longue : ataxies cérébelleuses, paraparésies spastiques autosomiques dominantes, maladie de Charcot-Marie-Tooth, myopathie facio-scapulo-humérale, myopathie oculopharyngée, maladie de Creutzfeldt-Jakob, dystonies familiales, myotonie de Steinert, CADASIL. Il est certain que dans les années à venir, la possibilité d'un test présymptomatique existera pour d'autres pathologies neurologiques moins graves et avec une variabilité d'expression clinique troublante.

La maladie de Huntington est paradigmatique à plusieurs égards. Il s'agit d'une affection neurodégénérative rare dont la prévalence est de l'ordre de 1/10 000 dans les pays occidentaux. Cette affection correspond à une dégénérescence neuronale affectant les fonctions motrices et cognitives qui aboutit à une démence. La maladie a une expression clinique associant des troubles du comportement, des troubles psychiatriques et un syndrome choréique avec mouvements spontanés involontaires, brusques. Plus de la moitié des patients présentent les premiers signes de la maladie entre 30 et 50 ans. L'évolution est lente et irréversible. La mort survient 15 à 18 ans après l'apparition des premiers signes. Aucun traitement curatif n'est actuellement disponible.

La maladie se transmet selon le mode autosomique dominant, ce qui signifie que chacun des enfants, garçons ou fille, d'une personne atteinte présente un risque sur deux d'être porteur du gène et en conséquence de

le développer au cours de sa vie. La personne à risque est confrontée à la vision de son parent malade, image en miroir de son possible avenir : « Serai-je comme eux... ? Pourrai-je échapper à cette destinée... ? » Ainsi une jeune femme qui vient d'apprendre qu'elle est porteuse du gène de la maladie de Huntington situe la complexité de cette maladie sur trois générations : « J'ai tous les jours devant les yeux la vision de ma mère, elle me rappelle ce que je deviendrai plus tard, ce que mes enfants pourront devenir à leur tour. »

Si l'un des parents est atteint, chaque enfant a un risque de 50 % d'être porteur du gène, puis malade. Cela relève d'une logique binaire : c'est oui ou non, pile ou face, porteur ou non porteur.

Ces maladies génétiques suscitent bien des questionnements qui touchent à la condition humaine (la connaissance de l'avenir peut laisser l'homme sans devenir) aux inégalités biologiques (la génétique impose une logique fondée sur le hasard, être du même sang ne permet pas d'avoir le même destin biologique), et interrogent parfois le sens même de la vie : comment ne pas perdre l'élan vital lorsque sa vie et celle de sa descendance est menacée par une maladie grave ? Vaut-il mieux vivre dans l'ignorance ou dans la connaissance de son statut génétique ?

Ces questions représentent la toile de fond sur laquelle la réflexion des consultants qui demandent le test présymptomatique pour la maladie de Huntington se déploie. Ainsi nous constatons que d'une certaine manière cette médecine prédictive peut représenter l'occasion de prendre une conscience brutale de sa finitude.

Conseil génétique

Le roman de Jules Romains *Knock ou le triomphe de la médecine*, pose une question fondamentale à propos des mécanismes psychologiques de l'homme face au danger que représente la maladie. Le docteur Knock cherche à troubler et à préoccuper la population à propos de son état de santé. Il lui fait croire que sa vie est en danger afin de la médicaliser. Ce qu'il laisse entendre, c'est que toute personne peut basculer du côté de l'inquiétude, perdre confiance et rentrer dans un état de crise.

En France, nous ne sommes pas - en tout cas pas encore... - dans la perspective évoquée par Jules Romains : le test n'est pas proposé par le corps médical comme une démarche positive. Lorsqu'une personne souhaite se voir pratiquer un test présymptomatique de la maladie de Huntington, dans notre service elle est entendue dans sa demande mais également accompagnée dans sa prise de décision : savoir ou de ne pas savoir.

Depuis la découverte du gène jusqu'à la création de la première consultation en France, s'est développée une réflexion rassemblant les associations et la communauté scientifique autour de préoccupations

partagées : peur de nuire, de réaliser une pratique médicale hors norme, nécessité de dispositifs de conseil, d'accompagnement.

En France, ce sont les docteurs Alexandra Dürr et Josué Feingold qui, en 1992, mirent en place la première consultation du test présymptomatique de la maladie de Huntington au sein du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP. Ces deux pionniers de la médecine prédictive se trouvaient confrontés à une problématique sans précédent. Quinze ans plus tard cette consultation sert de modèle pour répondre à la demande de personnes à *risque* pour d'autres maladies neurogénétiques.

Cette consultation « pas comme les autres » a pour spécificité l'intensité de la réflexion et la tension du débat interne lors de la consultation. Les enjeux du devenir, pour ne pas dire de la destinée des consultants sont très prégnants. Notre équipe² est à chaque fois bouleversée par les demandes de test génétique présymptomatique. Nous sommes toujours et constamment comme au début, dans le même état d'esprit : nous ne savons toujours pas si ce test est bénéfique aux personnes qui viennent le demander. Cela fait partie de notre philosophie d'accueil des consultants. Il n'y a par conséquent ni évaluation, ni jugement de la demande de la personne : chacun est libre dans son choix du test. De ce fait, la relation médicale traditionnelle se voit complètement bouleversée par ces nouvelles pratiques, puisque le médecin ne sait pas où se situe le bien pour celui ou celle qui n'est pas encore malade mais qui vient le consulter à propos de son statut génétique.

Savoir ou ne pas savoir ?

Tant qu'il n'y aura pas de véritable prévention médicale à proposer aux porteurs, le choix de ne pas savoir devra être respecté par les équipes qui prennent en charge les demandes. D'autant qu'il n'y a pas de retour en arrière possible après le résultat.

L'accès au savoir, souvent redoutable, est donc organisé en plusieurs étapes progressives qui s'étalent dans une temporalité proposée, afin de permettre à la personne de mener une réflexion approfondie avant d'effectuer un choix très lourd de conséquences. Le résultat une fois communiqué, la personne est fixée sur son statut : elle est porteuse ou non porteuse.

Si elle est porteuse, elle se trouve dans la position d'un individu en bonne santé, mais menacé par la connaissance anticipée d'une maladie à venir. Le résultat de ce test entraîne donc des remaniements psychologiques, sociaux et familiaux très importants.

²Dr Alexandra Dürr, neurogénéticienne responsable de la consultation, Dr Josué Feingold, généticien, Anne Faudet, infirmière, Ariane Herson, psychologue et Marcela Gargiulo, psychologue. Consultation de génétique, Département de génétique cytogénétique et embryologie. Pr. Alexis Brice. Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP.

Une réflexion internationale a ainsi conduit à l'élaboration de règles qui encadrent les bonnes pratiques du diagnostic présymptomatique de la maladie de Huntington [1]. Cinq principes sont mis en avant :

- le principe de bienfaisance ;
- le respect de l'autonomie des consultants ;
- la confidentialité ;
- l'égalité et le choix éclairé.

C'est pourquoi l'équipe de la Pitié-Salpêtrière propose aux consultants d'inscrire leur demande dans une temporalité. En effet, le temps proposé est fondamental dans une démarche qui engage l'avenir de la personne. L'équipe propose également une écoute pluridisciplinaire dont la composante psychologique est originale : l'entretien psychologique est proposé systématiquement. L'écoute et la présence du clinicien psychologue, dans ce type de consultation qui évolue de manière progressive, permettent chez le consultant un cheminement qui est destiné à ménager des paliers dans le processus d'accès à une information redoutable. Ces entretiens psychologiques montrent à quel point le travail psychique d'anticipation permet ici de différer, d'ajourner, de renoncer dans l'immédiat à un désir de savoir parfois impérieux, le consultant étant invité, grâce au dispositif proposé, à se projeter dans l'avenir avec le résultat du test : favorable ou défavorable.

Rupture existentielle

Le Comité consultatif national d'éthique (CCNE), dans son avis n° 46 du 30 octobre 1995, signalait que « l'ignorance est rarement facteur de liberté ». Il s'interroge cependant sur la signification réelle de l'exercice de sa liberté par une personne « dont les prédispositions génétiques ne laissent que le choix entre une existence terriblement contrainte ou des mutilations à visée préventive, et le risque d'une maladie incurable. »³ C'est ainsi que le questionnement s'impose à une personne en bonne santé mais qui doit cependant envisager la possibilité d'apprendre qu'elle est porteuse du gène et donc organiser son existence avec ce savoir redoutable auquel elle devra se soumettre.

La connaissance génétique produisant ici un télescopage du temps : l'avenir devient présent. Le risque d'un test génétique est de produire une rupture existentielle de l'individu avec sa temporalité.

En conséquence, la logique temporelle de la personne est affectée par une médecine prédictive qui, non seulement ne lui permet de parler qu'au présent de sa bonne santé, mais qui est capable de lui prédire ce que sa santé pourra être dans le futur.

³ « Génétique et médecine : de la prédiction à la prévention », Avis n° 46, CCNE, 30 octobre 1995.

Les personnes à risque pour la maladie de Huntington sont confrontées à des interrogations hors normes, dignes d'une tragédie shakespearienne : savoir ou ne pas savoir ? Dois-je savoir que je suis porteur du même gène que mon père, gène responsable de la maladie dont il est en train de mourir ? Est-il possible de continuer à vivre lorsqu'on sait que l'on va mourir ? Dois-je tenter d'oublier cette menace et continuer à vivre dans l'ignorance ? Mais comment vivre ? Comment continuer à se projeter dans l'avenir si l'on sait qu'il y a un moyen de savoir ?

C'est ainsi qu'un homme à *risque* pour la maladie de Huntington s'interroge sur ce qu'il doit faire ou ne pas faire pour protéger son fils : « Comment ne rien dire à mon fils sur le risque, alors qu'il est en âge de procréer et qu'il pourrait prendre des mesures pour choisir de ne pas transmettre la maladie à sa descendance ? Mais comment savoir, si je lui parle, que sa vie ne sera pas détruite par cette information, véritable *bombe atomique familiale* ? Me jugera-t-il plus tard pour ce *mensonge bienveillant* ? »

La connaissance génétique interroge ainsi l'éthique dans le sens d'une potentielle contradiction entre le bien individuel et le bien commun : qu'est ce qui est bon pour l'homme ? Mais également « comment faire pour bien faire » ? Très souvent les personnes se sentent en conflit entre leur souhait de savoir ou de ne pas savoir et leur sentiment de responsabilité vis-à-vis d'autrui. Par exemple un homme qui ne souhaite pas connaître son statut génétique parce qu'il sait qu'il ne supporterait de savoir qu'il est porteur, se sent obligé de faire le test car ni lui ni sa femme souhaitent transmettre le gène à leur futur enfant. Cela l'oblige à se soumettre au test dans le but de prévenir la maladie dans sa descendance. Ces situations sont difficiles, d'autant que le couple peut ne pas être d'accord sur la démarche à suivre. Lorsque le conjoint n'a pas connu la maladie chez son beau-père ou sa belle-mère, par exemple, et n'a pas de représentation de ce que c'est la maladie, le risque peut apparaître virtuel pour lui. Il peut ne pas comprendre les raisons qui poussent son partenaire à prendre une décision si radicale. Ainsi un homme dit à sa femme : « Si mon futur fils est comme toi je ne vois pas de raisons de faire un diagnostic prénatal (DPN)... ! Et puis pourquoi interrompre une grossesse d'un enfant qui pourrait plus tard être comme toi ! »

Test génétique et illusion informative

La portée du résultat d'un test génétique n'est pas seulement individuelle mais familiale. Chaque résultat communiqué est riche de significations pour les ascendants et les descendants du consultant. Les frères et sœurs sont également profondément bouleversés par le statut génétique de leur frère/sœur, qu'il soit porteur ou qu'il ne le soit pas. La famille entière peut se sentir porteuse d'une malédiction sur son lignage, les parents éprouvent souvent la culpabilité de devoir signaler à leurs enfants qu'il y a

une maladie génétique dans la famille et qu'un test génétique est aujourd'hui possible pour savoir si on est porteur ou pas.

Les processus psychiques associés à la transmission génétique, se caractérisent notamment par la rencontre avec la question de la culpabilité à laquelle s'ajoute le sentiment d'injustice : « Qu'ai-je fait ? Pourquoi moi ? Pourquoi pas moi ? » En effet, l'idée de hasard que la génétique véhicule, suscite les notions d'inadmissible et d'injuste. Cette perception est partie intégrante du traumatisme subi.

Cette dimension « identitaire » du résultat doit être prise en compte par les cliniciens qui s'occupent de ce type de problématiques. Il y a en effet une illusion informative de la part du médecin lorsqu'il croit livrer une pure information scientifique sans prise en considérations de la réalité psychique du consultant. Du côté du consultant, l'illusion consisterait à fonctionner sur un mode opératoire comme s'il n'était que le destinataire d'une information rationnelle et maîtrisable. Alors qu'une telle annonce est susceptible de mobiliser à la fois de mécanismes de défense et toute une fantasmagorie de la transmission à travers les générations.

Ce test est loin de constituer un acte médical neutre : le résultat, en effet, équivaut soit à une condamnation, soit à une libération. La décision de pratiquer ou non le test ne peut se construire qu'au prix d'une lutte et d'une introspection qui relèvent d'un véritable combat.

Rester dans le doute ou « l'éloge de l'incertitude » est considéré et présenté aux consultants par notre équipe comme un choix possible. De fait, grâce au temps de réflexion proposé, près d'une personne sur deux ne poursuit pas sa démarche après le premier entretien, et une personne sur dix choisit de suspendre sa démarche entre le premier entretien et la prise de sang [2].

L'abandon de la démarche est considéré par notre équipe comme une réussite du travail de préparation : la personne ayant anticipé ce que signifie vivre avec le résultat du test décide de s'abstenir et de continuer à vivre sans cette information. Elle pourra également interrompre sa démarche lorsque des nouveaux événements de vie viendront réinterroger sa décision.

Menace perpétuelle de maladie

Comment vivre après le résultat ? Une vie est-elle possible après avoir connu cette information ?

Quand le généticien communique le résultat du test révélant l'information relative à une maladie qui se déclarera plus tard, ce résultat apparaît comme le tic-tac d'une bombe à retardement qui rappelle sa présence, même si elle n'a pas encore explosé. La personne se trouve dans une situation paradoxale : elle détient une preuve de la maladie sans signe accessible au champ perceptif.

Cette menace d'une maladie à venir rappelle que le temps est compté, et peut induire des représentations de pertes futures, amenant parfois à une sorte de « mélancolisation » de l'homme. Comme si la pensée de la perte de l'avenir constituait un savoir absolu et déjà réalisé.

Ainsi, comme l'observe Jérôme Porée, un test génétique peut induire la « certitude désespérée d'une vie devenue elle-même une sorte de mort ». Une étude multicentrique montre cependant que la proportion d'évènements indésirables graves (suicide, tentative de suicide) en rapport avec la réalisation du test présymptomatique, reste limitée, que le résultat soit favorable ou défavorable [3].

Si, après le test, les sujets porteurs restent malgré tout plus souvent déprimés (56 %) que les non porteurs, ces derniers - eux aussi déprimés (31 %) - nécessitent également un suivi. Nous avons en effet observé que les non porteurs du gène pouvaient avoir une réaction paradoxale : se sentir déprimés et profondément bouleversés après un résultat qui, bien que favorable, les invite à repenser complètement leur choix de vie passés.

Ainsi, des remaniements identitaires peuvent s'avérer importants pour une personne ayant cru pendant longtemps qu'elle serait atteinte de la maladie et qui découvre à 40 ans qu'elle en est indemne. Pour d'autres, on assiste au développement d'une « culpabilité du survivant » par rapport aux membres porteurs ou déjà atteints de la fratrie. Pour ces personnes, le temps qui permet de « guérir du risque » [4] s'avère fondamental. L'annonce d'un résultat favorable peut introduire une déliaison psychique. La personne doit faire le deuil de sa situation antérieure d'être à risque et du doute qui l'accompagne.

Pour les porteurs du gène, il s'agit de faire la distinction entre être porteur et être malade, ce qui n'est pas facile et peut très vite les conduire à une « précipitation dans la maladie ». Il est très difficile, après un résultat défavorable, d'en faire abstraction et de continuer à vivre comme avant. La maladie devient une affaire de tous les jours, une crainte avec laquelle il faut apprendre à vivre et cohabiter. L'incertitude qui régnait avant le test s'est déplacée, se transformant en un autre doute : à quel moment la maladie va-t-elle apparaître ?

Tension entre conscience, liberté et destin

En somme, la médecine prédictive pose la question de la tension entre conscience, liberté et destin. Elle a une double dimension : celle d'éclairer la personne sur son statut génétique réel, mais également le pouvoir de sceller un destin et une trajectoire de vie.

Toute attente génétique renvoie à la fois à la transmission biologique, au sens patrimonial et à un ensemble de représentations qu'un sujet peut

avoir de l'histoire transgénérationnelle dans la quelle il se trouve situé et impliqué.

Dans le champ des maladies neurogénétiques, la question de la prédiction met en relief une rencontre paradoxale entre le tranchant du discours scientifique et la portée d'une parole prophétique. Il est important de tenir compte de ces aspects et de rester neutre par rapport à la décision de pratiquer ou non le test génétique chez un consultant.

Lorsque je reçois des personnes afin de les aider à réfléchir à leur décision de savoir ou de continuer à vivre dans le doute, nous nous engageons dans une rencontre d'une grande épaisseur humaine. Elle n'est jamais banale. Ce dialogue long, qui demande de faire preuve de beaucoup d'humilité, ne peut s'établir que dans la confiance et le respect. Je suis en position d'écoute active et ne laisse jamais l'entretien se terminer sans avoir examiné avec le consultant une série de questions fondamentales. Je rappelle à chaque fois que je ne suis pas là pour juger le bien-fondé de sa décision. Que la parole a un sens et que je l'aiderai à mieux s'écouter, à « s'entendre dire », afin qu'il soit en capacité de prendre et d'assumer la décision qui est véritablement la sienne.

Références

[1] « Guidelines for the molecular genetics predictive tests in Huntington disease », International Huntington Association and World Federation of Neurology, *Neurology*, n° 44, 1994, p. 1533-1556.

[2] Lesca, G., Goizet, C., Dürr, A., and the French group for presymptomatic testing in neurogenetic disorders, « Presymptomatic testing in Huntington's disease and autosomal dominant cerebellar ataxias », *Neurology*, n° 59, 2002, p. 1330-1336.

[3] Almqvist, E.W., Bloch, M., Brinkman, R., and *al.*, « A worldwide assessment of the frequency of suicide, suicide attempts; or psychiatric hospitalization after predictive testing for Huntington disease », *Am J Hum Genet*, n° 64, 1999, p. 1293-1304.

[4] Gargiulo, M., et Dürr, A., « Guérir du risque ? Médecine prédictive. Quelle place pour l'homme ? », *Laennec Médecine Santé Ethique*, n° 3-4, 1999, p. 16-19.