

Rapport CÉTS 97-7 RF
DÉPISTAGE FAMILIAL ET DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE DE LA DYSTROPHIE
MYOTONIQUE DE STEINERT.
Montréal: CÉTS, 1997. XXII-58 P.
(ISBN 2-550-32567-2).

Résumé

Objectifs

Le transfert des connaissances en génétique vers de nouvelles applications cliniques demande à être évalué pour guider une implantation réussie dans le cadre global d'un système de santé. Plus particulièrement, le *Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec* s'intéresse aux technologies génétiques issues de la biologie moléculaire qui a rendu disponible un nombre accru de tests diagnostiques et prénataux. Parmi les pathologies pour lesquelles la génétique moléculaire modifie la pratique médicale, le *Conseil* en a retenu quatre prioritaires, soit les dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker, la dystrophie myotonique de Steinert, la tyrosinémie et le syndrome du X fragile, en se basant sur des critères de gravité et fréquence de la maladie, de disponibilité et fiabilité des tests ainsi que de présence de mesures préventives. Un premier rapport, publié au début de 1997, a traité des dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker.

Le présent rapport vise à résumer l'état des connaissances sur les analyses génotypiques des patients atteints de la dystrophie myotonique de Steinert et le dépistage des personnes porteuses de la mutation responsable et à apporter un éclairage sur l'opportunité d'avoir un tel service au sein du système de santé québécois. Dans ce contexte, la monographie traite des aspects cliniques et génétiques de la maladie, de la validité des tests et de la stratégie de diagnostic et de dépistage; elle décrit aussi la situation québécoise à l'égard de ces différents aspects, de l'organisation des services de laboratoire et des besoins en tests; enfin, elle aborde de façon générale les enjeux sociaux et éthiques que soulève un tel développement technologique.

Présentation de la maladie

La dystrophie myotonique ou maladie de Steinert est, chez l'adulte, la plus fréquente des dystrophies musculaires héréditaires. Elle se caractérise surtout par une dystrophie musculaire distale avec myotonie, mais il s'agit en fait d'une maladie multisystémique qui atteint plusieurs organes, dont l'œil, l'appareil cardiorespiratoire, l'appareil digestif, les glandes endocrines et le système nerveux central et périphérique. Les premiers symptômes se manifestent généralement entre 10 et 30 ans et la maladie évolue de manière insidieuse et difficilement prévisible, pouvant aboutir à une incapacité fonctionnelle en quinze à vingt ans. L'espérance de vie est réduite et le décès survient le plus souvent par infection broncho-pulmonaire, troubles du rythme cardiaque ou complications postanesthésiques.

L'expression clinique de la maladie est extrêmement variable et, à côté de la forme classique de la maladie décrite ci-dessus, on distingue une forme congénitale très sévère, une forme tardive fruste et tout un spectre clinique de formes intermédiaires.

La forme congénitale se caractérise, dès la naissance, par une hypotonie musculaire généralisée, une détresse respiratoire aiguë et des difficultés à la succion et à la déglutition. Un hydramnios et une faiblesse des mouvements fœtaux sont souvent notés au préalable et des malformations congénitales peuvent être observées. Le taux de mortalité néonatale est très élevé (35 %) et les sujets qui survivent développent dès l'enfance un tableau clinique comparable à la forme adulte, mais accompagné d'un retard mental. La forme congénitale survient presque exclusivement quand l'affection est transmise par la mère.

La forme fruste se traduit le plus souvent par la présence d'une cataracte chez les sujets âgés, parfois associée à une des caractéristiques morphologiques, telle que la calvitie. Ces formes sont rarement diagnostiquées, à moins que des formes plus sévères ne se soient manifestées dans la descendance de ces sujets.

L'expressivité clinique est variable non seulement d'une famille à l'autre, mais aussi au sein des familles. Il est en effet fréquent de rencontrer les diverses formes cliniques dans une même famille, un des grands-parents présentant par exemple une forme fruste; un des parents, la forme classique; et un des enfants, la forme congénitale. Les manifestations psychiques et comportementales (apathie, hypersomnolence diurne) sont importantes dans le phénotype global de la maladie et dans le devenir des familles atteintes, puisqu'elles peuvent contribuer à des difficultés d'apprentissage scolaire, à une faible participation à la main-d'œuvre, à une détérioration de leur condition socioéconomique et à une marginalisation sociale.

Il s'agit d'une maladie héréditaire transmise selon le mode autosomique dominant, atteignant autant les hommes que les femmes. La transmission de cette maladie est cependant inhabituelle en raison de la transmission presque exclusivement maternelle de la forme congénitale et de l'existence d'un phénomène d'anticipation qui consiste en l'aggravation et en la survenue de plus en plus précoce des symptômes au cours des générations successives. La pénétrance n'est vraisemblablement pas complète.

Le diagnostic, essentiellement clinique, est basé sur la triade d'examen que sont l'examen neurologique, l'examen ophtalmologique à la lampe à fente et l'électromyographie. Ces examens permettent d'établir le diagnostic chez les sujets symptomatiques, mais ne suffisent pas à le confirmer chez les sujets peu ou pas symptomatiques.

Aucun traitement curatif n'existe actuellement pour cette maladie qui peut entraîner un lourd handicap physique et social. Les cliniques neuromusculaires assurent un suivi multidisciplinaire des patients en collaboration avec les cliniques de génétique médicale. Ce suivi ainsi que les traitements palliatifs dont on dispose améliorent la qualité de vie des patients et préviennent certaines complications. Les familles doivent cependant assumer la plus grande partie du fardeau associé à cette maladie, et ce sont elles qui en subissent les conséquences psychologiques et sociales.

La prévalence de la dystrophie myotonique est relativement faible à l'échelle mondiale (1 : 20 000 à 1 : 40 000), mais au Québec, et plus particulièrement au Saguenay-Lac Saint-Jean, on note la prévalence la plus élevée au monde. Cette prévalence inhabituelle au SLSJ (1 : 513) serait attribuable à un effet fondateur. La forme congénitale pourrait toucher un nouveau-né sur 3 500. Il y aurait actuellement au Québec au moins 960 personnes souffrant de la dystrophie myotonique de Steinert, mais ce dénombrement est loin d'être exhaustif puisque de nombreuses personnes à risque de porter le gène, peu ou non symptomatiques, n'ont pas consulté les services spécialisés à cet effet.

Contribution de la génétique

Grâce à l'élaboration de cartes génétiques de plus en plus raffinées, le gène de la dystrophie myotonique a pu être localisé sur le bras long du chromosome 19 en position 19q13.3. En 1992, trois équipes de chercheurs ont indépendamment identifié un fragment de taille variable rencontré uniquement chez les patients atteints de dystrophie myotonique de Steinert. Ce fragment d'ADN comporte une répétition trinuécléotidique CTG, c'est-à-dire à un nombre variable de triplets constitués des bases cytosine, thymine et guanine, dont l'expansion semble dans une certaine mesure corrélée avec la sévérité et l'âge d'apparition de la maladie.

Le nombre de triplets varie entre 5 et 37 dans la population normale, alors que chez les sujets atteints de DM, le nombre de répétitions dépasse les 50 et peut atteindre quelques milliers. Les allèles de moins de 37 répétitions semblent se comporter de façon stable et sont transmis selon les lois mendéliennes, alors que les allèles de plus de 50 répétitions sont très instables. On note généralement un accroissement de leur taille au cours des générations successives, ce qui est compatible avec le phénomène d'anticipation. Jusqu'à présent, aucune analyse généalogique n'a permis de démontrer l'apparition d'une nouvelle mutation dans une famille. Cette mutation dynamique est la seule mutation décrite dans le gène de la maladie de Steinert.

Stratégie de diagnostic et dépistage

Depuis le début des années 90, les connaissances acquises sur le mécanisme de la mutation ont permis de mieux expliquer le mode de transmission héréditaire et la variation dans l'expression clinique de la maladie de Steinert. Ces connaissances ont ouvert la porte au diagnostic moléculaire permettant de préciser les diagnostics incertains, de procéder au dépistage des porteurs asymptomatiques et au diagnostic prénatal.

La stratégie de dépistage et de diagnostic généralement privilégiée cible les familles présentant une histoire familiale et ne s'adresse donc qu'à des sujets à haut risque. L'objectif principal de cette stratégie familiale, procédant en cascade à partir d'un sujet atteint, est d'informer les sujets à risque de leur statut de porteur pour leur permettre de faire des choix reproductifs éclairés. Le cadre du conseil génétique demeure le plus approprié pour prendre en charge les familles affectées par des maladies héréditaires.

Comme la maladie de Steinert se transmet d'une génération à l'autre sous une forme qui s'aggrave, il est important que les familles atteintes par cette affection comprennent bien l'évolution de cette maladie, les caractéristiques de son mode de transmission et les actions préventives qui leur sont offertes. Compte tenu de la gravité de cette maladie héréditaire et de l'inefficacité relative des traitements, la seule intervention possible, en dehors des traitements palliatifs, est d'éviter la récurrence de la maladie. Cette intervention passe par l'identification des porteurs de l'anomalie génétique assortie d'un conseil génétique comportant une information complète et une discussion sur les alternatives de reproduction et le diagnostic prénatal. Dans le cas de la maladie de Steinert, contrairement à d'autres maladies dominantes, ce ne sont pas seulement les personnes symptomatiques qui peuvent transmettre la maladie. Il importe donc de déterminer le statut de porteur du gène chez les sujets en âge de procréer, qu'ils soient ou non symptomatiques, d'autant plus que la maladie se transmet d'une génération à l'autre en devenant plus grave.

À partir de l'arbre généalogique et sachant qui sont les personnes atteintes au sein de la famille, il est possible d'estimer qui est à risque de porter le gène de la maladie. Pour une maladie à transmission autosomique dominante comme la maladie de Steinert, toute personne apparentée au premier degré à une personne atteinte a, *a priori*, un risque de 50 % d'être porteuse et toute personne apparentée au deuxième degré a un risque de 25 % d'être porteuse. Avec le diagnostic moléculaire, il est possible de déterminer avec certitude le statut de porteur du gène chez tous les membres d'une famille atteinte par la maladie qui le souhaitent et ce dans environ 99 % des familles. Ceci permet, d'une part, de rassurer un grand nombre de personnes qui autrement vivraient l'anxiété de leur hérédité familiale ou éviteraient d'avoir des enfants et, d'autre part, d'informer ceux qui portent le gène muté de l'évolution de la maladie et des risques de transmission aux générations suivantes. Ces personnes peuvent alors recourir au diagnostic prénatal si elles le désirent. Un autre bénéfice associé au dépistage des porteurs est de pouvoir mieux cibler le suivi médical des membres d'une famille affectée par la maladie.

Le même type d'analyse moléculaire convient quelle que soit l'indication, c'est-à-dire qu'il s'agisse de confirmer un diagnostic, de procéder à l'établissement du statut de porteur du gène chez un sujet asymptomatique ou qu'il s'agisse de poser un diagnostic prénatal. Toutefois, les connaissances et les méthodes actuelles ne permettent pas de prédire de façon fiable la gravité de la maladie, puisque la corrélation entre la longueur de l'expansion et la sévérité et l'âge du début de la maladie est relativement grossière et que des chevauchements importants entre catégories cliniques et génétiques ont été documentés. Pour le conseil génétique, les implications de ces limites dans les connaissances actuelles ne sont pas négligeables.

Contexte québécois

C'est en grande partie par le travail effectué par les cliniques neuromusculaires des différents centres hospitaliers du Québec qu'on a pu mieux comprendre la maladie de Steinert et développer les services cliniques et génétiques auprès des familles. La forte prévalence de la maladie dans la région du Saguenay-Lac Saint-Jean a favorisé une plus

grande mobilisation d'organismes volontaires, d'équipes de recherches et de spécialistes médicaux dans cette région. Davantage de données cliniques et épidémiologiques y sont disponibles.

Le constat d'un nombre élevé de patients atteints de la maladie a conduit les cliniciens de la région du Saguenay-Lac Saint-Jean à entreprendre très tôt un dénombrement plus systématique des familles. Cinq programmes de dépistage à domicile ont été expérimentés de 1977 à 1982 permettant de contacter plus de 1000 personnes. Les objectifs premiers de ces programmes étaient d'abord de préciser l'histoire naturelle de la maladie et son ampleur et de structurer les ressources humaines et médicales pour venir en aide à cette population.

Dans une seconde étape, l'objectif à poursuivre est le dépistage, dans les familles atteintes, des porteurs asymptomatiques. Cette étape est déjà amorcée dans cette région comme ailleurs au Québec, procédant en cascade à partir de sujets atteints, dans le cadre du conseil génétique. Cependant, il faut noter que l'analyse des arbres généalogiques montre qu'un grand nombre d'individus à risque ne consultent pas les services existants. Un programme d'information sur la maladie permettrait de rejoindre un plus grand nombre de personnes à risque. Un tel programme n'a toutefois pu être entrepris, faute de ressources. Les services actuels suffisent tout juste à répondre à la demande spontanée de consultation. De plus, un tel programme ne devrait être entrepris sans une évaluation concomitante des attitudes des familles à l'égard du dépistage génétique.

Grâce à l'appui du réseau de médecine génétique du Québec, le laboratoire de diagnostic moléculaire du Centre hospitalier universitaire de Québec ou CHUQ (pavillon CHUL) a pu être développé. Ce laboratoire clinique de service de médecine génétique s'est donné comme vocation, depuis 1985, d'offrir le test moléculaire pour la maladie de Steinert à l'ensemble de la population du Québec. Depuis 1993, les analyses sont directes, ce qui a permis de réduire substantiellement le nombre d'analyses puisqu'il n'est plus nécessaire de passer par les analyses familiales. Il suffit de faire une recherche de la mutation chez la personne demandeuse de son statut génotypique.

Outre le laboratoire du CHUQ, quelques autres laboratoires offrent ou ont offert les tests : le service de génétique de l'Hôpital Royal-Victoria, l'Institut neurologique de Montréal, l'Hôpital pour enfants de l'Est de l'Ontario et le laboratoire privé Procréa Biosciences Inc.

Les structures de services cliniques et génétiques sont en place dans différentes régions du Québec et répondent à la demande issue des familles connues, pour suivre les personnes diagnostiquées, celles souhaitant connaître leur statut de porteur et les couples désireux de recourir au diagnostic prénatal. On évalue que, chaque année, environ deux nouvelles familles sont repérées dans la région du Saguenay-Lac Saint-Jean. Cependant, nous savons que même dans les familles identifiées, une partie de la population à risque ne consulte pas, pour différentes raisons, dont celle de croire qu'un sujet asymptomatique ne court pas de risque de transmettre la maladie. Or l'identification des porteurs du gène de la maladie de Steinert constitue la principale voie pour préciser le risque de transmission de la maladie aux générations futures.

Pour ce qui est des services de laboratoire, la demande de tests moléculaires devrait se stabiliser si la stratégie de services demeure inchangée. Nous pouvons anticiper une demande avoisinant les 200 tests par année. Même si le dénombrement des familles et des sujets à risque n'est pas complet, il est vraisemblable que le bassin des personnes porteuses du gène n'augmentera pas, compte tenu de facteurs sociaux comme la réduction de la taille des familles. La demande de diagnostics prénataux est relativement faible, environ six par année. Un seul laboratoire au Québec serait en mesure de répondre à la demande provinciale.

Si toutefois on optait pour une stratégie de dépistage proactive (même à l'intérieur de projets de recherche) qui chercherait à rejoindre toute la population à risque dans les familles concernées, il serait nécessaire de prévoir, parallèlement à cette opération, les services cliniques et de laboratoire adéquats afin de répondre aux demandes de diagnostic et de suivi médical, tout en offrant l'aide psychosociale appropriée à la suite de la divulgation du diagnostic. L'augmentation à prévoir de la demande de tests peut varier selon la stratégie adoptée (programme d'information auprès de la population ou auprès des professionnels de la santé).

Conclusion

Les familles touchées par la maladie de Steinert devraient avoir accès à des services de génétique médicale et à un service de laboratoire offrant la gamme des tests requis pour le diagnostic génotypique et le dépistage des porteurs asymptomatiques.

En raison de la complexité des pathologies héréditaires et des tests génétiques, plusieurs conditions doivent être rencontrées pour intégrer judicieusement les tests à la pratique médicale. Il faut que l'offre de tests soit accompagnée d'un conseil génétique : 1) pour pouvoir coordonner la prise en charge de l'ensemble des familles; 2) pour que l'information leur soit adéquatement transmise; 3) pour que l'indication des tests reste fondée sur l'analyse généalogique; 4) pour fournir le support psychosocial indispensable lié à la révélation de l'information génétique. Cette pratique nécessite le respect de considérations éthiques comme le consentement libre et éclairé, la confidentialité et la non-ingérence dans les décisions privées.

Pour garantir l'interprétation appropriée des tests, il faut assurer une coordination étroite entre les services de génétique médicale et les laboratoires. De plus, en raison des développements rapides en génétique moléculaire, l'expertise requise ne peut être maintenue sans des liens étroits entre les laboratoires de services et de recherches. Pour ces raisons, la qualité du service offert dépendra de l'organisation qui sera privilégiée.

L'organisation planifiée des laboratoires de génétique moléculaire est extrêmement importante pour éviter une prolifération inutile de services et assurer la meilleure intégration possible des nouvelles applications dans les soins de santé ainsi qu'une coordination optimale entre les services. Il faut surtout éviter que les tests génétiques soient offerts sans soutien clinique et sans suivi médical et social.

Il existe actuellement un laboratoire public de services de génétique moléculaire, qui s'est donné comme vocation de fournir à l'ensemble de la population du Québec les tests requis pour le diagnostic génotypique de dystrophie myotonique de Steinert, le dépistage des porteurs du gène muté et le diagnostic prénatal. Du côté des services cliniques, des structures sont en place et répondent adéquatement à la demande actuelle, à condition que la relève soit assurée. Cependant, si cette demande s'accroissait, les ressources s'avéreraient insuffisantes dans certaines régions. Une stratégie d'information proactive auprès de la population permettrait à davantage de personnes de réaliser qu'elles sont à risque de porter le gène muté, mais il faudrait alors prévoir plus de ressources. De plus, un tel programme ne devrait être entrepris sans une évaluation concomitante des attitudes des familles à l'égard du dépistage génétique.

L'offre de services génétiques équitables suppose la mise en place d'infrastructures régionales et provinciale. Quand un test moléculaire est développé pour une maladie héréditaire, l'expertise d'un laboratoire devrait pouvoir répondre aux besoins de toute la province. Par contre, les services de génétique médicale en coordination avec les autres services médicaux spécialisés devraient quant à eux être offerts sur une base régionale.

Les maladies monogéniques constituent un groupe de maladies rares mais, prises dans leur ensemble, elles représentent un fardeau important pour les familles affligées et pour la société. Plusieurs de ces maladies sont particulièrement fréquentes dans certaines régions, comme c'est le cas de la maladie de Steinert dans la région du Saguenay-Lac Saint-Jean. L'objectif collectif de favoriser l'égalité devant les services de santé devrait inclure l'offre de services génétiques satisfaisants à ces groupes plus défavorisés par la maladie. Les familles affectées par des maladies héréditaires graves devraient pouvoir bénéficier du soutien médical, social et psychologique que requièrent de lourdes incapacités et des morts prématurées.

En conclusion, le *Conseil* estime :

- Σ qu'un service de laboratoire moléculaire doit être disponible pour effectuer les diagnostics moléculaires de la maladie de Steinert pour l'ensemble du Québec et que tout service de laboratoire devrait être soumis à des contrôles de qualité;**
- Σ que les tests génétiques doivent toujours être accompagnés d'un soutien et d'un suivi cliniques appropriés;**
- Σ que les ressources médicosociales nécessaires doivent être disponibles pour répondre adéquatement à la demande de toutes les familles concernées, tout particulièrement si un programme de dépistage familial proactif était envisagé;**
- Σ que les investigations doivent être pour-suivies en vue : 1) de documenter l'épidémiologie de la maladie dans les différentes régions; 2) de confirmer la validité des tests; 3) d'améliorer les connaissances sur les corrélations génotype-phénotype; 4) d'évaluer l'impact social du dépistage auprès des familles;**

- Σ **que les pouvoirs publics doivent privilégier un type d'organisation des services qui favorise le respect des personnes, qui assure la même accessibilité aux services dans toutes les régions, et qui minimise les risques de discrimination, particulièrement dans le domaine des assurances.**