

## Appel à projets de recherche de l'Institut de Recherche en Santé Publique 2011 – Handicaps Rares

### Rapport final

#### Identité du projet

|                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Appel concerné                                                                                   | Appel à recherches 2011 : Handicaps rares                                                                                                                                                                                 |
| Titre du projet                                                                                  | Evaluation des ressources cognitivo-somato-psychiques de sujets à risque demandeurs du test pré-symptomatique de la Maladie de Huntington : Pour une amélioration de la réalisation des habitudes et de la qualité de vie |
| Coordonnateur du projet<br>(organisme - laboratoire ou entité de rattachement)                   | ALLAIN Philippe<br>Laboratoire de Psychologie des Pays de la Loire (LPPL EA 4638                                                                                                                                          |
| Autres équipes participantes <sup>1</sup><br>(organisme - laboratoire ou entité de rattachement) | Centre National de Références des Maladies Neurogénétique, CHU ANGERS                                                                                                                                                     |
| Période du projet<br>(date début – date fin)                                                     | Novembre 2012/Décembre 2018.                                                                                                                                                                                              |
|                                                                                                  | ALLAIN Philippe                                                                                                                                                                                                           |
| adresse électronique                                                                             | Philippe.allain@univ-angers.fr                                                                                                                                                                                            |
| Date de rédaction du rapport                                                                     | Décembre 2018                                                                                                                                                                                                             |

#### Synthèse du rapport final

##### Contexte et objectifs du projet

La maladie de Huntington (MH) est une maladie neurodégénérative, neurogénétique rare, affectant le système nerveux central se transmettant sur le mode autosomique dominant. La prévalence mondiale de malades cliniquement identifiés est de 5 à 10 pour 100 000 habitants. En France, environ 6 000 sujets sont atteints de MH et quelques 12 000 à 14 000 sujets seraient porteurs de la mutation au stade asymptomatique. La MH débute généralement entre 30 et 50 ans et se manifeste par des troubles moteurs (dont des mouvements involontaires, des anomalies posturales, une dysarthrie, etc.), cognitifs (attention, mémoire, fonctions exécutives, langage, etc.) et psychiatriques (émotionnels et comportementaux) d'aggravation progressive jusqu'à la grabatisation avec une détérioration intellectuelle sévère. Le décès survient en moyenne 20 ans après le début des premiers symptômes.

Le diagnostic génétique préclinique de MH peut être réalisé chez les apparentés asymptomatiques d'un individu touché par la maladie (génétiquement confirmée) désireux de connaître leur statut génétique. Il peut y avoir diverses raisons à cela : lever une incertitude, une anxiété, une crainte, planifier l'avenir personnel, familial et/ou professionnel, informer des enfants en âge de procréer, choisir d'avoir des enfants sans risque, participer à la recherche médicale, etc. La démarche de diagnostic préclinique du Centre National de Référence pour les Maladies Neurogénétiques de l'Adulte du CHU Angers, suit les recommandations nationales (directives du décret 2000-570 du 23 juin 2000, fixant les conditions de prescription des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales). Elle suit un protocole se déroulant en 4 principales phases clairement explicitées aux consultants. Cette démarche dure au minimum 4 mois. La première phase est une *consultation d'information avec le généticien, le neurologue et la conseillère en génétique*. Elle permet de vérifier que les ascendants du consultant sont bien atteints de la MH et de faire l'arbre généalogique. Elle permet aussi d'expliquer les modalités de transmission de la maladie, de répondre aux questions sur la maladie, les traitements et la recherche. Enfin, elle permet aussi d'expliquer au consultant le déroulement des étapes suivantes. La seconde phase consiste en un *ou plusieurs entretiens psychologiques*. Compte tenu des enjeux de la révélation future du statut génétique, la phase de préparation qui précède l'éventuelle annonce est d'une importance extrême. Un ou plusieurs entretiens de préparation à l'annonce sont proposés. De façon générale, ils doivent permettre aux candidats de réfléchir sur les véritables motivations à l'origine de leur demande de test, de situer leur démarche dans le contexte de leur vie familiale et d'envisager les conséquences des résultats possibles sur leur vie future. À la fin de cette deuxième étape, le candidat doit décider de poursuivre ou non la démarche vers le prélèvement. La troisième phase consiste en *nouvel entretien avec le généticien, le neurologue et la conseillère en génétique*. Il permet de reprendre toutes les questions abordées précédemment, de recueillir le consentement éclairé autorisant l'analyse moléculaire si la personne est toujours demandeuse. Le prélèvement sanguin pour l'analyse moléculaire est effectué à l'issue de cet entretien. Il est précisé au consultant que le résultat sera communiqué un mois plus tard oralement lors d'un entretien avec le neurologue et le généticien. Enfin, la dernière phase correspond à un *entretien d'annonce du résultat*. Le résultat est communiqué oralement lors de cette dernière consultation, que celui-ci soit favorable ou défavorable. Un suivi médical, psychologique et social est alors proposé aux personnes porteuses de la mutation génétique. Une prise en charge psychologique est également proposée aux personnes non porteuses de la mutation génétique.

La connaissance du statut génétique, bien avant l'apparition des symptômes, crée une situation des plus complexe, souvent difficile à gérer au niveau psychologique. Divers types de réactions ont été décrites, que le résultat soit défavorable (anticipation de l'identification au statut du patient avec auto-exclusion sociale et professionnelle, anticipation de la maladie et de ses conséquences, dépression, etc.) ou favorable (soulagement, indifférence, dépression,

effondrement de l'identité). Dans ce contexte, notre étude visait à évaluer les ressources psychologiques, cognitives et psychosomatiques de sujets demandeurs du test présymptomatique de la MH, avec comme principal objectif de déterminer, chez eux, les conséquences de l'annonce diagnostique sur leur trajectoire de vie. Dans ce travail, nous avons porté un intérêt tout particulier à l'impact de cette annonce sur la réalisation des habitudes de vie (activités courantes, rôles sociaux) et sur la qualité de vie.

### **Méthode utilisée**

Nous avons conduit une étude longitudinale, sur 3 ans, dans le cadre d'un partenariat étroit associant le Laboratoire de Psychologie des Pays de la Loire (UPRES EA 4638) de l'Université d'Angers et le Centre National de Référence pour les Maladies Neurogénétiques de l'Adulte du CHU Angers. Durant cette étude, nous avons évalué, à plusieurs reprises, les ressources cognitives (test d'efficacité cognitive globale, tests d'attention sélective, tests exécutif mesurant l'inhibition, la flexibilité), psychologiques (échelles d'anxiété, de dépression, d'irritabilité, de risque suicidaire, échelle d'inscription temporelle), psychodynamique (échelle de style défensif) et psychosociologiques (impact socio-économique de la maladie, réalisation des habitudes de vie, qualité de vie), avant et après test génétique (soit 3 mois avant, puis 3 mois, 1 an et 2 ans après test génétique). La première inclusion a été réalisée en septembre 2013 et la dernière inclusion a été réalisée en septembre 2015. Au total, 24 sujets (12 femmes et 12 hommes; âge moyen : 36,9 ans) ont signé un consentement de participation. Tous ont été évalués avant le test génétique. Trois sujets ne sont pas venus chercher leur résultat génétique et un sujet n'a pas souhaité poursuivre l'étude après obtention d'un résultat favorable. Parmi les 20 sujets restants, 12 ne sont pas porteurs de la mutation génétique (7 femmes et 5 hommes d'un âge moyen : 38,7 ans) et 8 le sont (3 femmes et 5 hommes d'un âge moyen de 31,8 ans). Nous disposons de 20 évaluations à 3 mois, 20 évaluations à un an et 15 évaluations à 2 ans. Cinq évaluations à 2 ans n'ont pas pu être réalisées, les sujets n'ayant pas souhaité répondre à nos sollicitations.

### **Principaux résultats**

Aucun des sujets évalués ne présentait de déficit moteur ou sensitif. Tous avaient une imagerie par résonance magnétique (IRM) dans la normale. A l'évaluation pré-test, il n'apparaît pas de dysfonctionnement cognitif particulier dans les 2 sous-groupes [Mattis Dementia Rating Scale (efficacité cognitive globale), Unified Huntington Dementia Rating Scale (vitesse de traitement, flexibilité spontanée et réactive, inhibition, mémoire de travail), test de Hopkins (mémoire épisodique)], ni de difficultés psychologiques significatives (échelles de dépression, d'anxiété, d'irritabilité et de comportement de Unified Huntington Dementia Rating Scale; échelle d'inscription temporelle de Zimbardo). Au plan psychosocial, la réalisation des habitudes de vie (MAHAVIE : Mesure des HABitudes de VIE) et la qualité de vie (SF36) paraissent tout à fait satisfaisantes. Les analyses statistiques inter-groupes effectués sur les données pré- et post-test

généétique montrent aucune différence significative aux évaluations pré- et post-test génétique, ainsi qu'à 1 et 2 ans (pour les données disponibles) du test génétique (tous les  $p > .12$ ). Au plan psychodynamique, le profil défensif apparaît identique et stable dans les 2 groupes, tel qu'évalué par le questionnaire de style défensif de Bond (DSQ 40). Les résultats des analyses statistiques intra-groupes ne montrent pas non plus d'évolution significative du profil cognitif, psychologique et comportemental, tant chez les porteurs (tous les  $p > .21$ ) que chez les non porteurs (tous les  $p > .18$ ) de la mutation génétique. Il n'apparaît pas non plus d'évolution significative de la réalisation des habitudes de vie et de la qualité de vie dans les 2 groupes (les  $p > .12$ ).

### **Apports en termes de connaissance, d'action de Santé Publique, transférabilité, impacts potentiels de ces résultats**

Nous montrons, de façon objective, sur un échantillon restreint de sujets à risque de MH, que la réalisation d'un test génétique présymptomatique a peu de conséquences sur l'évolution de la trajectoire cognitive, psychologique et psychosociale post-test, jusqu'à 2 ans, tant chez les porteurs que les non porteurs de la mutation génétique.

La démarche permet d'envisager sereinement le développement de ce genre de pratique de santé et son «transfert» à d'autres pathologies du même type (formes familiales de maladie d'Alzheimer ou de démence fronto-temporale par exemple).

Néanmoins, en regard des données de la littérature sur la MH signalant un risque suicidaire plus important chez les demandeurs porteurs de la mutation, il nous semble nécessaire de maintenir l'accompagnement médico-psychologique au-delà de 2 ans.

---

## **Renseignements scientifiques : description générale des travaux menés au cours du projet**

### **1. Travaux réalisés dans le cadre du projet**

#### **1.1. Rappel de la problématique**

Nous proposons d'évaluer finement les ressources cognitives, psychologiques et psychosociales de sujets à risque, demandeurs du test génétique présymptomatique de la Maladie de Huntington (MH).

Notre but était de déterminer, chez eux, les conséquences de l'annonce diagnostique génétique sur leur organisation psycho-identitaire et, de fait, sur leurs trajectoires de vie, en portant un intérêt tout particulier à l'impact de l'annonce diagnostique sur la réalisation de leurs habitudes de vie (c'est-à-dire leurs activités courantes et leurs rôles sociaux) et sur leur qualité de vie.

***Nous supposons que cette annonce, quelle que soit d'ailleurs le résultat (favorable ou défavorable), pourrait entraîner un bouleversement existentiel et psycho-identitaire tel qu'il serait susceptible de déterminer une forme de handicap prémorbide chez ces sujets avec en particulier une restriction de participation sociale, des difficultés à exercer ses habituels rôles familiaux et sociaux.***

#### **1.2. Rappel de la méthode**

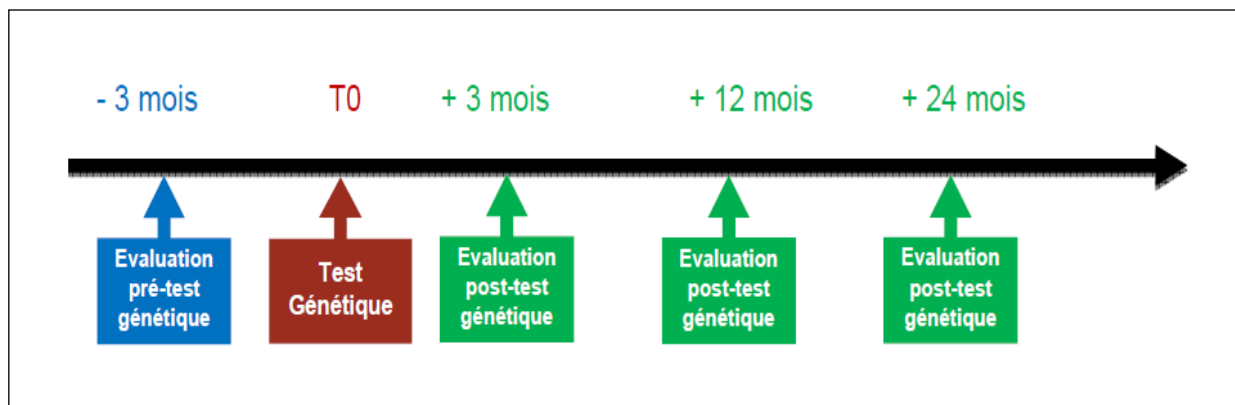
Pour réaliser cette étude, nous avons prévu de proposer à tous les sujets demandeurs du test présymptomatique de la MH au Centre National de Référence pour les Maladies Neurogénétiques de l'Adulte du CHU Angers un suivi longitudinal sur 3 ans, incluant principalement 4 évaluations (voir la figure 1): soit une évaluation pré- (3 mois avant le test génétique) et 3 évaluations post-test génétique (à 3 mois, un 1 et 2 ans du test génétique) de leur ressources cognitives, psychologiques (affectives et émotionnelles, comportementales et psychodynamiques), de leur qualité de vie et de leurs habitudes de vie.

Des entretiens psychologiques facultatifs de suivi étaient également prévus au cours des 3 années, avec comme objectif de nous permettre d'appréhender le vécu global des sujets, notamment en termes de rapport à la temporalité et à la finitude (entretiens cliniques, biographiques et psychosociologiques de recherche). Notre objectif était de proposer ces entretiens lors de l'annonce du résultat, que celui ci soit favorable ou défavorable. Nous prévoyions de proposer ces rendez-vous de suivi pour une période d'un an à intervalles réguliers (schéma du type une semaine, trois mois, six mois et neuf mois après le résultat la première année), une variation de la fréquence des ces rendez-vous étant possible selon la demande de la

personne suivie. Nous prévoyions de proposer les entretiens de suivi de la seconde et de la troisième année selon le même schéma à l'issue des évaluations à 12 mois et 24 mois (schéma du type trois mois, six mois et neuf mois).

Un examen neurologique et une IRM étaient également prévus dans le protocole, afin d'écarter des causes organiques aux éventuelles manifestations psychologiques étudiées. L'examen neurologique devait être effectué à chaque évaluation (évaluation pré- et à 3 mois, 1 an et 2 ans) et l'IRM devait être réalisée au décours de l'évaluation post-test génétique à 3 mois.

**Figure 1. Schéma de l'étude.**



Le volet inclusion et évaluation impliquait la participation du Centre National de Référence pour les Maladies Neurogénétiques de l'Adulte du CHU Angers et du Laboratoire de Psychologie des Pays de la Loire (LPPL EA 4638, Université d'Angers). Le volet suivi engageait la Plateforme Régionale d'Information et d'Orientation des maladies Rares (PRIOR) qui, grâce à une équipe pluridisciplinaire de professionnels de terrain, permet d'offrir aux patients un accompagnement psychologique et médico-social régulier. Cette plateforme fonctionne grâce à une équipe pluridisciplinaire de professionnels de terrain, incluant un cadre de santé, une secrétaire médicale, une conseillère génétique, une assistante sociale, un ergothérapeute et un psychologue.

Il était prévu que les mêmes outils d'évaluation soient systématiquement utilisés lors des 4 rencontres avec les sujets, de manière à produire des résultats comparables.

Il s'agissait des outils utilisés au Centre National de Référence pour les Maladies Neurogénétiques de l'Adulte du CHU Angers, dans le cadre de sa participation au Réseau EHDN (European Huntington Disease Network) pour le suivi de Cohorte Registry 3 qui vise à mieux connaître la maladie et proposer des protocoles de prise en charge des malades. Ces outils sont :

1. L'Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) qui évalue les facultés dans les domaines moteur (UHDRS motrice), cognitif (Stroop, Symbol Digit Modality Test, Fluence Littérale et Catégorielle, Trail Making Test, Hopkins Verbal Learning Test, Mattis Dementia Rating Scale), fonctionnel (Echelle d'Evaluation Fonctionnelle, Echelle d'Indépendance) et comportemental (UHDRS comportementale),

2. Une échelle évaluant la dépression et l'anxiété (Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS),
3. Une échelle évaluant l'irritabilité (Sheehan Irritability Scale; SIS),
4. Une échelle mesurant le risque suicidaire,
5. Une échelle de Qualité de Vie (Questionnaire de santé SF 36),
6. Une échelle de mesure de l'impact socio-économique de la MH (Client Service Receipt Inventory–Revised; CSRI-R),
7. Une échelle mesurant l'influence d'un sujet porteur de la mutation de la maladie/ ou à risque sur la cellule familiale et l'environnement social (Care Giver Questionnaire; CGQ).

Nous avons adjoint à ces outils des épreuves projectives et de personnalité (Test de Rorschach, Thematic Apperception Test), choisis pour leur capacité à évaluer, au carrefour de la psychologie clinique et de la psychologie cognitive, le niveau de structuration narcissique et psychique des patients, c'est-à-dire à la fois leurs capacités de mentalisation et de symbolisation, leur adaptation à la réalité extérieure, et la qualité de leurs contenants psycho-narcissiques. Le Test de Rorschach (Psychodiagnostik de Rorschach, 1921; Chabert, 1983, 1987) est une épreuve spatiale, non figurative, abstraite. Sur le plan intellectuel, la tâche mobilise le potentiel de créativité « culture free » du sujet, et sur le plan de la personnalité, elle met à l'épreuve sa capacité à se représenter au niveau inconscient son schéma corporel, ses moyens de pensée, et partant son identité propre.

Le Thematic Apperception Test (TAT de Muray, 1935; Brelet, 1986; Brelet-Foulard et Chabert, 2003) est une épreuve complémentaire temporelle, thématique, figurative, concrète. Elle met en scène des humains en situation relationnelle ou individuelle problématique, à conflictualiser. Sur le plan cognitif, il s'agit d'ordonner une histoire à la fois adaptative et récréative en planifiant les séquences du récit sur image. Sur le plan de la personnalité, le test met à l'épreuve les capacités du sujet de se représenter ses émotions et à les contrôler par des systèmes défensifs appropriés. Ces deux types d'épreuve visaient donc à évaluer les ressources somato-psychiques des sujets avant la passation du test génétique, et de mesurer ensuite l'impact de celui-ci sur leur structuration psycho-narcissique, ainsi que la façon dont le résultat génétique a pu faire ou non « trauma » dans leur économie psycho-identitaire. L'objectif était également de recueillir des indications pertinentes en termes de : capacité à symboliser l'expérience potentiellement traumatique, capacités d'adaptation à la réalité extérieure, types d'investissements objectaux ou capacités à créer du lien, problématiques psycho-affectives (notamment autour du rapport à la perte et à l'angoisse de mort), capacité à mobiliser des mécanismes défensifs pour faire face à l'angoisse, capacité à se projeter dans une perspective temporelle, ici de type narrative, niveau de structuration identitaire. La démarche était complétée par l'administration du DSQ 40 (Defense Style Questionnaire de Bond, 1986), un outil permettant de mesurer le style défensif en s'intéressant à 3 types de mécanismes de défenses : matures, névrotiques et immatures.

L'échelle de « Perspective temporelle » de Zimbardo (Zimbardo et Boyd, 1999; validation française par Apostolidis et Fieulaine, 2004) a également été proposée. Elle permet d'évaluer la

façon dont les sujets s'inscrivent dans la temporalité, ainsi que la position existentielle qui est alors la leur et qui détermine à la fois leur capacité d'ouverture au devenir, et leur niveau de sociabilité. Cette échelle s'articule également avec l'évaluation de la qualité de vie des patients, dans la mesure où il a pu être montré que la façon dont une personne s'inscrit dans la perspective temporelle a une influence certaine sur ses jugements, décisions, actions, en adéquation avec son environnement socio-culturel, et de fait, sur son bien-être.

La Mesure des HABitudes de VIE (MHAVIE), conceptuellement basée sur le modèle du Processus de Production du Handicap (PPH; Fougeryrollas et al., 1998a, 1998b, 1999), a été ajoutée pour étudier très finement et plus spécifiquement les conséquences de l'annonce diagnostique sur les habitudes de vie de tous les sujets inclus dans l'étude. Pour mémoire, le PPH a été développé afin d'évaluer plusieurs aspects reliés à la participation sociale des personnes ayant des incapacités, sans égard au type de déficiences sous-jacentes. Dans le cas qui nous occupe, l'éventuelle « déficience » ou altération sous-jacente serait de nature psychique (voir loi de 2005 sur le handicap, où ce type d'altération est reconnu comme potentiellement handicapant), liée au retentissement de l'annonce pré-morbide sur l'organisation psycho-identitaire des sujets. Conceptuellement basée sur le PPH, la MHAVIE permet de documenter le niveau de réalisation des habitudes de vie, lesquelles se définissent comme les activités courantes ou les rôles sociaux valorisés par la personne elle-même ou son contexte socioculturel selon ses caractéristiques (âge, sexe, identité socioculturelle, etc.) (Fougeryrollas et al., 1998a, 1998b, 1999). Elles comprennent les activités qui sont réalisées sur une base quotidienne (se mettre au lit ou sortir du lit, prendre un repas, etc.) ainsi que d'autres réalisées à des fréquences variées (faire des courses dans les magasins, planifier son budget ou assurer l'éducation des enfants, etc.).

La MHAVIE a été développée à partir de la nomenclature du PPH qui comprend 12 catégories d'habitudes de vie (Tableau 1). L'évaluation du degré de réalisation de chaque habitude de vie s'effectue en identifiant : le degré de difficulté dans la réalisation et le type d'aide requis à cette réalisation. Si une habitude de vie spécifique ne fait pas partie de la vie courante ou du mode de vie de la personne sur la base d'un choix personnel, cet élément est alors identifié comme *non applicable* à l'évaluation d'une situation de handicap. En effet, dans une perspective de droits de la personne et de vie autonome, une habitude de vie qui n'est pas réalisée par choix personnel, ne peut être qualifiée de situation de handicap. L'instrument est également doté d'une échelle de satisfaction permettant d'évaluer l'appréciation de la personne en relation avec son degré de réalisation de l'habitude de vie. Dans notre recherche, comme tous les autres instruments, la MHAVIE a été utilisé avant le test génétique, après le test génétique et à distance du test génétique. Notre but, est bien celui d'étudier l'impact à moyen et long terme de l'annonce diagnostique sur la réalisation des habitudes de vie, que le résultat au test génétique soit positif ou négatif, en ayant une bonne connaissance de la situation d'avant test.

**Tableau 1.** Nomenclature des habitudes de vie (Fougeyrollas et al., 1998).

| Activités de vie quotidienne                                                                                                                                                                     | Rôles sociaux                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nutrition</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Régime alimentaire</li> <li>• Préparation des repas</li> <li>• Prise des repas</li> </ul>                                              | <b>Responsabilités</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Responsabilités financières</li> <li>• Responsabilités civiles</li> <li>• Responsabilités familiales</li> </ul>                     |
| <b>Condition corporelle</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sommeil</li> <li>• Condition physique</li> <li>• Condition mentale</li> </ul>                                               | <b>Relations interpersonnelles</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relations sexuelles</li> <li>• Relations affectives</li> <li>• Relations sociales</li> </ul>                            |
| <b>Soins personnels</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hygiène corporelle</li> <li>• Hygiène excrétrice</li> <li>• Habillement</li> <li>• Soins de santé</li> </ul>                    | <b>Vie communautaire</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vie associative</li> <li>• Vie spirituelle et pratiques religieuses</li> </ul>                                                    |
| <b>Communication</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Communication orale et corporelle</li> <li>• Communication écrite</li> <li>• Télécommunication</li> <li>• Signalisation</li> </ul> | <b>Éducation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Éducation préscolaire</li> <li>• Éducation scolaire</li> <li>• Formation professionnelle</li> <li>• Autres formations</li> </ul>          |
| <b>Habitation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Activités reliées au domicile</li> <li>• Entretien ménager</li> <li>• Ameublement et autres équipements utilitaires</li> </ul>        | <b>Travail</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Orientation professionnelle</li> <li>• Recherche d'un emploi</li> <li>• Occupation rémunérée</li> <li>• Occupation non rémunérée</li> </ul> |
| <b>Déplacements</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Déplacements restreints</li> <li>• Utilisation des moyens de transport</li> </ul>                                                   | <b>Loisirs</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sports et jeux</li> <li>• Arts et culture</li> <li>• Activités socio-récréatives</li> </ul>                                                 |

En résumé, la procédure d'évaluation pré- et post-diagnostic génétique développée ici visait à nous permettre de bien connaître le statut médical, cognitif, émotionnel, comportemental, psychodynamique et fonctionnel de chaque individu inclus avant, après et à distance du diagnostic génétique. Notre procédure visait à suivre l'évolution de chaque individu, avec, comme base de référence l'individu lui-même. Ce type de travail longitudinal n'avait pour l'heure jamais été entrepris dans le cadre des maladies neurogénétiques rares.

### **1.3. Rappel du calendrier initialement prévu**

Comme le montre le tableau 2, il était prévu que la première année de l'étude (2012) soit consacrée au recrutement de 25 demandeurs du test présymptomatique de la MH, et à leurs évaluations avant et après la procédure de test génétique (3 mois avant et 3 mois après).

Le suivi des sujets à 1 an et 2 ans était prévu sur les deuxième (2013) et troisième années (2014). Il était prévu que ces deuxième et troisième années soient consacrées à l'analyse quantitative, qualitative et à la valorisation des données (longitudinales, transversales et inter-

profils) recueillies, via la communication à des colloques nationaux et internationaux et la publication d'articles dans des revues internationales à comité de lecture.

**Tableau 2.** Calendrier initialement prévu.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b><u>Année 1 (2012)</u></b></p> <p><b><u>Réalisation de la procédure de test génétique prédictif pour 25 sujets volontaires</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Consultation d'information neurologue/généticien/conseillère en génétique</li> <li>- Entretien(s) psychologique(s)</li> <li>- Entretien neurologue/généticien, prélèvement</li> <li>- Consultation d'annonce du résultat</li> </ul> <p><b><u>Evaluation pré- et post-test génétique</u></b></p> <p><b>1. Outil spécifiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- UHDRS motrice, cognitive, comportementale, fonctionnelle</li> <li>- Echelle de Dépression et d'Anxiété (HADS)</li> <li>- Echelle d'Irritabilité (SIS)</li> <li>- Echelle de Risque suicidaire</li> <li>- Echelle de Qualité de Vie (SF 36)</li> <li>- Echelle de mesure de l'impact socio-économique de la MH (CSRI-R)</li> <li>- Echelle de mesure de l'impact d'un sujet porteur/à risque sur la cellule familiale et l'environnement social</li> </ul> <p><b>2. Echelle de Perspective temporelle de Zimbardo</b></p> <p><b>3. Tests projectifs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TAT</li> <li>- Rorschach</li> <li>- DSQ 40</li> </ul> <p><b>4. Mesure des Habitudes de VIE (MHAVIE)</b></p> <p><b><u>Entretiens de suivi</u></b> (Schéma du type une semaine, trois mois, six mois et neuf mois après le résultat avec appui PRIOR)</p> <p><b><u>Analyse des données recueillies (quantitative, qualitative)</u></b></p> |
| <p><b><u>Année 2 (2013)</u></b></p> <p><b><u>Evaluation à un an</u></b></p> <p><b>1. Outil spécifiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- UHDRS motrice, cognitive, comportementale, fonctionnelle</li> <li>- Echelle de Dépression et d'Anxiété (HADS)</li> <li>- Echelle d'Irritabilité (SIS)</li> <li>- Echelle de Risque suicidaire</li> <li>- Echelle de Qualité de Vie (SF 36)</li> <li>- Echelle de mesure de l'impact socio-économique de la MH (CSRI-R)</li> <li>- Echelle de mesure de l'impact d'un sujet porteur/à risque sur la cellule familiale et l'environnement social</li> </ul> <p><b>2. Echelle de Perspective temporelle de Zimbardo</b></p> <p><b>3. Tests projectifs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TAT</li> <li>- Rorschach</li> <li>- DSQ 40</li> </ul> <p><b>4. Mesure des Habitudes de VIE (MHAVIE)</b></p> <p><b><u>Entretiens de suivi</u></b> (Schéma du type trois mois, six mois et neuf mois avec appui PRIOR)</p> <p><b><u>Analyse des données recueillies (quantitative, qualitative)</u></b></p> <p><b><u>Valorisation des données (Etudes longitudinales, transversales et inter-profils)</u></b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <p><b><u>Année 3 (2014)</u></b></p> <p><b><u>Evaluation à deux ans</u></b></p> <p><b>1. Outil spécifiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- UHDRS motrice, cognitive, comportementale, fonctionnelle</li> <li>- Echelle de Dépression et d'Anxiété (HADS)</li> <li>- Echelle d'Irritabilité (SIS)</li> <li>- Echelle de Risque suicidaire</li> <li>- Echelle de Qualité de Vie (SF 36)</li> <li>- Echelle de mesure de l'impact socio-économique de la MH (CSRI-R)</li> <li>- Echelle de mesure de l'impact d'un sujet porteur/à risque sur la cellule familiale et l'environnement social</li> </ul> <p><b>2. Echelle de Perspective temporelle de Zimbardo</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

### 3. Tests projectifs

- TAT
- Rorschach
- DSQ 40

### 4. Mesure des Habitudes de VIE (MHAVIE)

Entretiens de suivi (Schéma du type trois mois, six mois et neuf mois avec appui PRIOR)

Analyse des données recueillies (quantitative, qualitative)

Valorisation des données (Etudes longitudinales, transversales et inter-profiles)

## **1.4. Principaux résultats**

### *1.4.1. Population*

Vingt-quatre sujets à risque de MH (12 femmes /12 hommes ; âge moyen : 36,9 ans) ont donc signé un consentement de participation (première inclusion en septembre 2013 et dernière inclusion en septembre 2015).

Vingt-quatre sujets ont été évalués avant le test génétique. Trois sujets ne sont pas venus chercher leur résultat génétique. Un sujet n'a pas voulu poursuivre l'étude après obtention d'un résultat favorable (test génétique négatif).

Sur les 20 sujets restants, 12 ne sont pas porteurs du gène muté (7 femmes et 5 hommes; âge moyen : 38,7 ans) et 8 sujets étaient porteurs du gène muté (3 femmes et 5 hommes; âge moyen : 31,8 ans).

### *1.4.2. Evaluations pré-test génétique*

Comme indiqué précédemment, nous disposions de 24 évaluations neurologiques, neuropsychologiques et psychologiques en pré-test.

A l'examen neurologique, aucun des sujets évalués ne présentait de déficit moteur ou sensitif. Tous avaient une imagerie par résonance magnétique (IRM) dans la normale.

En accord avec les données de la littérature, nous n'avons pas relevé de dysfonctionnement cognitif particulier dans les 2 groupes à la Mattis Dementia Rating Scale évaluant l'efficacité cognitive globale, aux tests de l'Unified Huntington Dementia Rating Scale évaluant la vitesse de traitement, la flexibilité spontanée et réactive, l'inhibition ou encore la mémoire de travail ou encore au test de Hopkins évaluant la mémoire épisodique.

Nous n'avons pas non plus relevé de difficultés psychologiques ou de troubles du comportement dans les 2 groupes (échelles UHDRS de dépression, d'anxiété, d'irritabilité, de comportement, échelle de perspective temporelle de Zimbardo, questionnaire de style défensif de Bond).

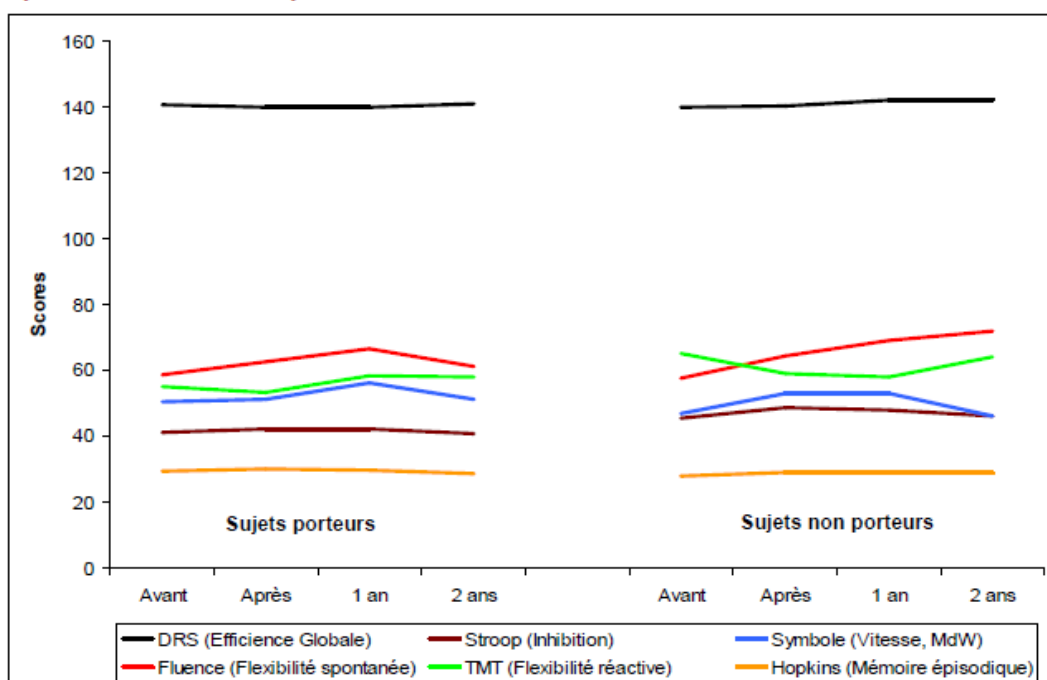
Aucun des sujets ne présentait et n'a présenté de risque suicidaire durant la réalisation de l'étude (Echelle de Risque suicidaire).

Au plan psycho-social, la réalisation des habitudes de vie (MHAVIE : activités courantes et rôles sociaux) et la qualité de vie (SF 36) sont satisfaisantes.

#### 1.4.3. Statistiques intra- et intergroupes pour les principales données cognitives

Comme le montre la figure 2, nous n'avons relevé aucune différence significative aux évaluations pré- et post-test génétique, ainsi qu'aux évaluations à 1 et 2 ans du test génétique; ce pour les 2 groupes de sujets et pour les différentes tâches cognitives utilisées (tous les p étaient supérieurs à .12 à l'Anova de Kruskal Wallis).

**Figure 2. Performances des sujets des 2 groupes aux évaluations cognitives pré- et post-test génétique, ainsi qu'à 1 et 2 ans du test génétique.**



Note. Courbes en noir : score moyen global à la Mattis Dementia Rating Scale (maximum = 144); Courbes en rouge : nombre moyen de mots corrects commençant par les lettres P, R et V produits en 360 secondes; Courbes en vert : temps de réalisation moyen de la partie B du Trail Making Test; Courbes en bleu : nombre moyen de chiffres correctement produits en 90 secondes; Courbes en marron : nombre moyen de bonnes réponses à la planche interférence du test de Stroop; Courbes en jaune : nombre moyen de mots rappelés au 3 essais du Hopkins (maximum = 36).

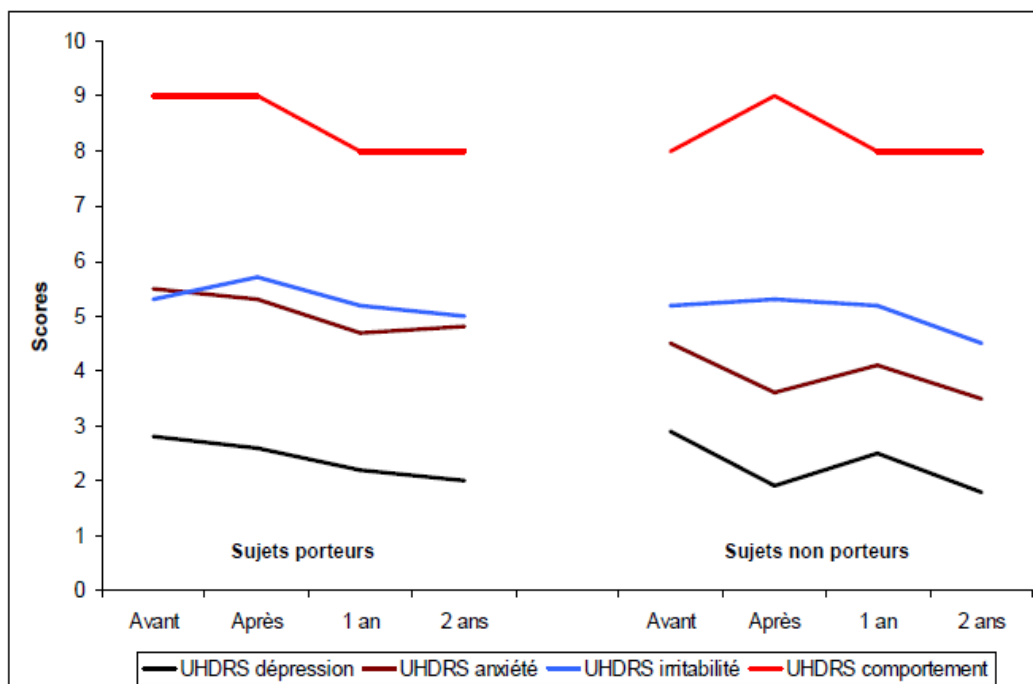
La figure montre également que les profils cognitifs des 2 groupes sont restés très comparables au fil des évaluations (toutes les comparaisons 2 à 2 avec le test U de Man Whitney se sont révélées être non significatives (tous les p étaient supérieurs à .12).

#### 1.4.4. Statistiques intra- et inter-groupes pour les principales données psycho-comportementales

Comme le montre la figure 3, les profils psycho-comportementaux des 2 groupes de sujets sont restés proches et stables tout au long de l'étude aux échelles de l'UHDRS, que ce soit pour les dimensions anxiété, dépression, irritabilité et comportement.

Les quelques variations constatées dans les différents registres explorés n'étaient pas significatives (tous les  $p > .12$ ), tant au niveau des analyses intra-groupes que des analyses inter-groupes.

**Figure 3. Scores des sujets des 2 groupes aux évaluations psycho-comportementales pré- et post-test génétique, ainsi qu'à 1 et 2 ans du test génétique.**

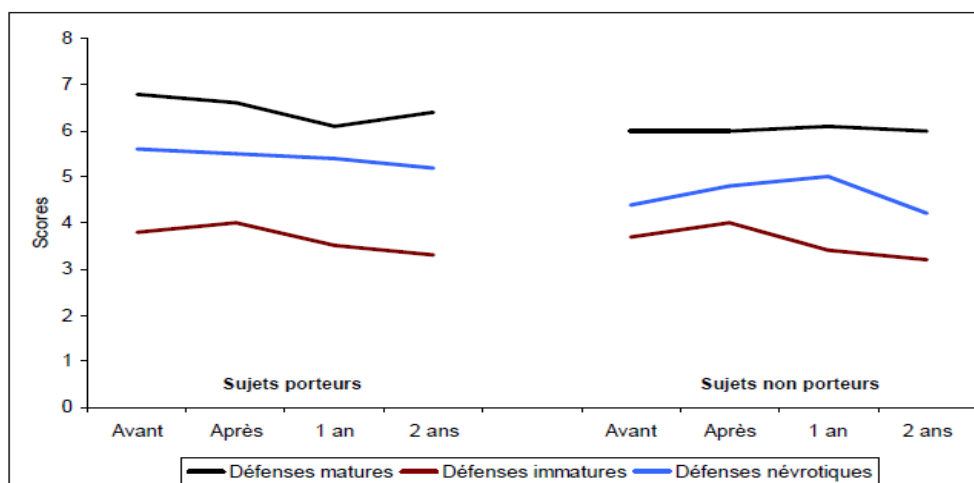


Note. Courbes en noir : score moyen aux items dépression de l'UHDRS; Courbes en marron : score moyen aux items anxiété de l'UHDRS; Courbes en bleu : score moyen aux items irritabilité de l'UHDRS; Courbes en rouge : score moyen aux items comportement de l'UHDRS.

#### 1.4.5. Statistiques inter- et intra-groupes pour catégories de défenses (psychodynamique)

Comme le montre la figure 4, les catégories de défenses mobilisées (matures, immatures, névrotiques) par les sujets porteurs et non porteurs de la mutation génétique de la maladie de Huntington ne sont pas différentes. Les profils défensifs des 2 groupes de sujets sont proches. Ils sont restés proches et stables dans le temps au questionnaire de style défensif de Bond (DSQ 40). Les quelques variations intra- et inter-groupes n'étaient pas significatives (tous les  $p > .12$ ).

**Figure 4. Scores des sujets des 2 groupes à l'échelle de style défensif de Bond aux évaluations pré- et post-test génétique, ainsi qu'à 1 et 2 ans du test génétique.**



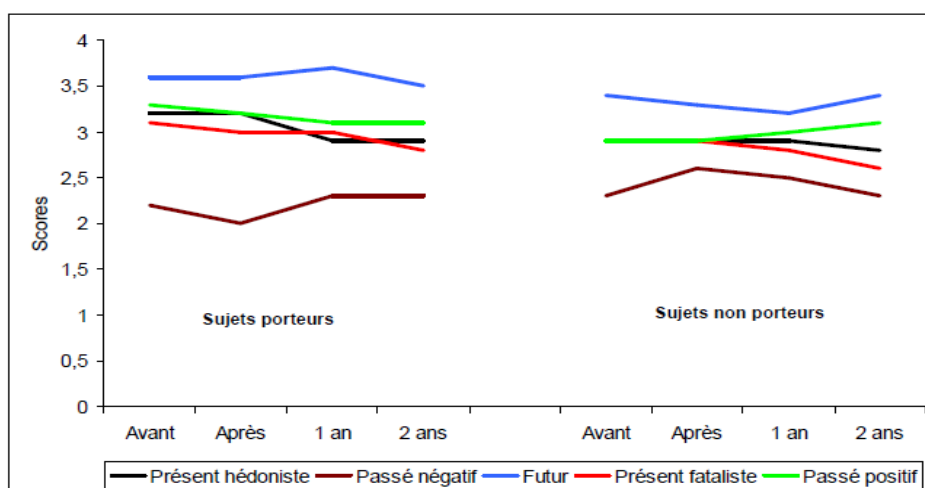
Note. Courbes en marron : score moyen à la sous-échelle "Défenses Immatures" du questionnaire de style défensif de Bond; Courbes en bleu : score moyen à la sous-échelle "Défenses Névrotiques" du questionnaire de style défensif de Bond; Courbes en noir : score moyen à la sous-échelle "Défenses Matures" du questionnaire de style défensif de Bond.

#### 1.4.6. Statistiques inter- et intra-groupes pour la prise de perspective temporelle

En matière de prise de perspective temporelle (projection dans le temps), comme le montre la figure 5, le profil psychologique est le même dans les 2 groupes et il n'évolue pas significativement (tous les  $p$  étaient supérieurs à .12) à l'échelle de Zimbardo.

On note néanmoins qu'à l'évaluation à 2 ans, les sujets porteurs de la MH se projettent moins dans le futur, alors que les sujets non porteurs s'y projettent davantage.

**Figure 5. Scores des sujets des 2 groupes à l'échelle de perspective temporelle de Zimbardo, aux évaluations pré- et post-test génétique, ainsi qu'aux évaluations à 1 et 2 ans du test génétique.**



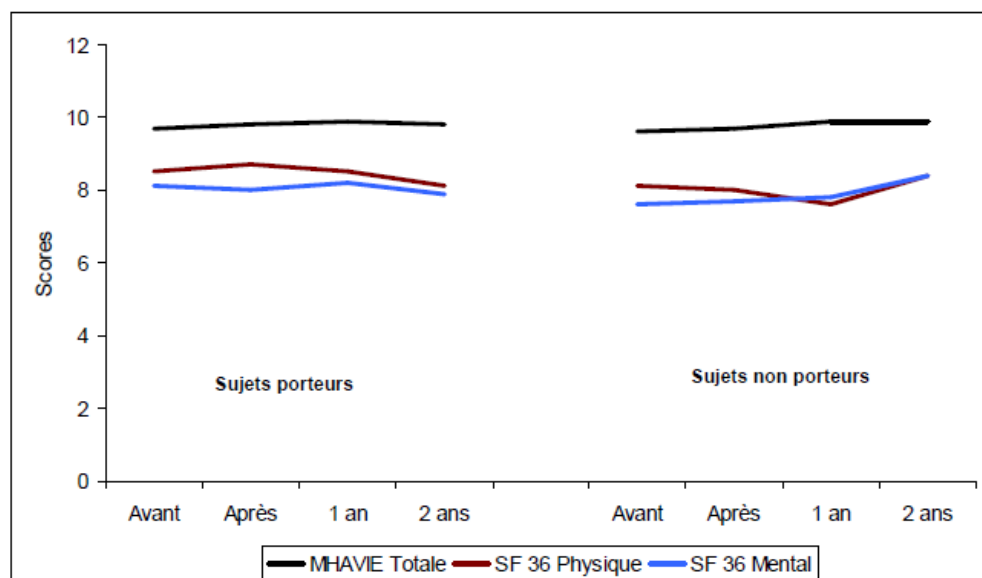
Note. Score moyen aux sous-échelles "Passé négatif" (courbe en marron), "Présent fataliste" (courbe en rouge), "Présent hédoniste" (courbe en noir), "Passé positif" (courbe en vert) et "Futur" (courbe en bleu) de l'épreuve de perspective temporelle de Zimbardo.

#### 1.4.7. Statistiques inter- et intra-groupes pour les données psychosociales.

Pour ce qui concerne la réalisation des habitudes de vie et la qualité de vie (Figure 6). Il n'apparaît pas de difficulté particulière dans les 2 groupes. De plus, il n'y a pas de différence entre les groupes, ni d'évolution de la réalisation des habitudes de vie et de la qualité de vie dans les 2 groupes (tous les p étaient supérieurs à .12).

Ces données sont en accord avec celles obtenues à l'échelle de mesure de l'impact socio-économique de la Maladie de Huntington (Client Service Receipt Inventory–Revised; CSRI-R), montrant que la procédure diagnostique n'a pas d'impact socio-économique sur les 2 premières années suivant l'annonce diagnostique chez les sujets porteurs de la mutation de la maladie de Huntington en particulier.

**Figure 6. Scores des sujets des 2 groupes à l'échelle de réalisation des habitudes de vie (MAHAVIE) et à l'échelle de qualité de vie (SF 36), aux évaluations pré- et post-test génétique, ainsi qu'aux évaluations à 1 et 2 ans du test génétique.**



## 2. Discussion des résultats scientifiques

Nous montrons finalement, de façon objective, via des tests et des questionnaires réalisés auprès d'un échantillon d'une vingtaine de sujets à risque de MH, que la réalisation d'un test génétique à la phase présymptomatique a eu très peu de conséquences sur l'évolution de leur trajectoire cognitive, psychologique et psychosociale post-test, ce jusqu'à plus de 2 ans pour les sujets revus le plus tardivement. Ce résultat s'observe dans les 2 sous-groupes de sujets que nous avons pu constituer : un sous-groupe de sujets non porteurs de la mutation génétique de MH (7 femmes et 5 hommes, âgés en moyenne de 38,7 ans) et un sous groupe de sujets porteur de cette mutation (3 femmes et 5 hommes, âgés en moyenne de 31,8 ans).

Nous rappellerons que l'étude a été proposée à 26 sujets à risque de MH, que 24 sujets ont signé un consentement de participation, que 3 sujets ne sont pas venus chercher leurs résultats génétiques et qu'un sujet n'a pas voulu poursuivre l'étude après obtention d'un résultat favorable (test génétique négatif). Ce taux d'abandon (6 sujets sur 26 soit 23%) est bien inférieur à celui constaté par Gargiulo (2014; 44%), même si notre série de sujets est bien moins conséquente. Les 3 sujets ayant abandonné la démarche, sûrement après un temps de réflexion supplémentaire, confirment bien que l'intention et la demande de savoir peuvent être suivies d'un mouvement défensif d'éloignement chez les demandeurs du test (Gargiulo, 2014).

Les sujets de notre étude appartiennent à la tranche d'âge des gens habituellement demandeurs du test génétique, âgés, en moyenne, pour l'ensemble du groupe, de moins de 35 ans. Ils sont bien dans la logique décrite par Gong et al. (2016), à savoir celle d'adultes en pleine construction de leur existence (études en cours, début de carrière professionnelle, projet de fondation d'une famille, etc.). Par contre, dans notre série de sujets, il n'y a pas plus d'hommes (50%) que de femmes (50%), comme cela a pu être constaté dans d'autres études (voir notamment Quaid et al., 2017).

La découverte du fait qu'ils sont porteurs du gène d'une maladie à destin fatal aurait pu avoir, chez les sujets de cette étude, des conséquences immédiates et à moyen terme dévastatrices sur leurs trajectoires de vie. Notre étude montre qu'il n'en est rien jusqu'à 2 ans, dans tous les tests et échelles que nous leur avons proposé. Aucun sujet ne nous a signalé de changement de trajectoire de vie à quelque niveau que ce soit. Le fait que les sujets n'aient pas souhaité de suivi psychologique trimestriel va également en ce sens. Rappelons ici qu'il était proposé à chaque sujet (de façon facultative), de façon à poursuivre l'approfondissement des données, et à parer aux possibles risques de souffrance psychologique engagés par la participation à l'étude.

Finalement, nos données quantitatives sont en accord avec les résultats de la revue systématique de littérature réalisée par Crozier, Robertson et Dale en 2015, revue portant sur 8 études et montrant que le dépistage génétique prédictif de la MH a peu d'impact psychologique, indépendamment des résultats au test génétique, laissant penser que vivre en étant porteur de gène de la MH n'est pas, en soi, une situation cliniquement pénible. Nous sommes tentés de faire la même proposition pour ce qui concerne les dimensions qualité de vie et les habitudes de vie, au sens où il apparaît ici que la réalisation des habitudes de vie et la qualité de vie ne semblent pas impactées par la démarche diagnostic et le diagnostic, qu'il soit positif ou négatif. Sur un plan plus qualitatif, les seules observations que nous ayons pu faire sont de 2 types : 4 sujets porteurs de la mutation génétique nous ont dit se sentir soulagé à l'entretien post-test génétique à 3 mois et 5 sujets non porteurs de la mutation génétique nous ont dit, à l'entretien à un an, commencer à envisager des projets sur le plus long terme.

Ce travail a bien évidemment des limites dont les principales nous semblent pouvoir être résumées en ces termes. La première tient à la taille de notre échantillon et de nous sous-

groupes, réduites, ce qui limite la puissance des analyses statistiques que nous avons réalisées. Par ailleurs, les outils que nous avons utilisés, aussi intéressants soient-ils, ne permettent peut-être pas d'appréhender l'ensemble des conséquences de la démarche de test, en particulier au plan psychologique. Nous nous sommes ainsi peu intéressés à certaines dimensions dont la culpabilité, l'estime de soi, le regret, même si les entretiens que nous avons conduit nous laissent à penser qu'il n'y a pas eu d'évolution autour de ces différentes dimensions.

Quoi qu'il en soit, notre démarche permet d'envisager sereinement le développement de ce genre de pratique de santé et son «transfert» à d'autres pathologies du même type (formes familiales de maladie d'Alzheimer ou de démence fronto-temporale par exemple), à condition, il nous semble qu'un accompagnement médico-psychologique au long cours puisse être proposé et maintenu. En effet, comme le rappellent Gargiulo et al. (2017), bien que les connaissances sur les conséquences à long terme d'un résultat défavorable au test génétique soient rares, il existe quelques études montrant que la divulgation du résultat au test peut entraîner une détresse psychologique (Gargiulo et al., 2009; Andersson et al., 2013) et que celle-ci pourrait être sous-estimée (Timman et al., 2004). Par ailleurs, des données de la littérature sur la MH signalent un risque suicidaire plus important chez les demandeurs porteurs de la mutation (voir notamment Almqvist et al., 1999), ainsi qu'une augmentation du risque dépressif sur le long-terme, même s'il est difficile de dire s'il s'agit d'un risque lié au test génétique ou au début des manifestations pathologiques de la MH (Quaid et al., 2017). Quoi qu'il en soit, ces données justifient aussi le maintien d'un suivi médico-psychologique sur le long terme.

### Références pour la discussion des résultats scientifiques

- Almqvist, E.W., Bloch, M., Brinkman, R., Craufurd, D., & Hayden, M.R. (1999). A worldwide assessment of the frequency of suicide, suicide attempts, or psychiatric hospitalization after predictive testing for Huntington disease. *American Journal of Human Genetics*, 64, 1293-1304.
- Andersson, P.L., Juth, N., Petersén, Å., Graff, C., & Edberg, A.K. (2013). Ethical aspects of undergoing a predictive genetic testing for Huntington's disease. *Nursing Ethics*, 20, 189-199.
- Crozier, S., Robertson, N., & Dale, M. (2015). The psychological impact of predictive genetic testing for Huntington's disease: a systematic review of the literature. *Journal of Genetic Counseling*, 24, 1, 29-39.
- Gargiulo, M.** (2014). Anticipation, prédiction et incertitude en médecine prédictive. Dans Siéroff, E. Drozda-Senkowska, E., Ergis A.-M. et Moutier S. (éd.), *Psychologie de l'anticipation* (p. 174-192). Paris : Armand Colin.
- Gargiulo, M., Lejeune, S., Tanguy, M.L., Lahlou-Laforêt, K., Faudet, A., Cohen, D., Feingold, J., & Durr, A. (2009). Long-term outcome of presymptomatic testing in Huntington disease. *European Journal of Human Genetics*, 17, 165-171.
- Gargiulo, M., Tezenas du Montcel, S., Jutras, M.F., Herson, A., Cazeneuve, C., & Durr, A. (2017). A liminal stage after predictive testing for Huntington disease. *Journal of Medical Genetics*, 54, 544-549.

- Gong, P., Fanos, J.H., Korty, L., Siskind, C.E. Hanson-Kahn, A.K. (2016). Impact of Huntington disease gene-positive status on pre-symptomatic young adults and recommendations for genetic counselors. *Journal of Genetic Counseling*, 25, 6, 1188-1197.
- Quaid K.A., Eberly S.W., Kayson-Rubin E., Oakes D., Shoulson I. (2017), on behalf of the Huntington Study Group PHAROS Investigators. Factors related to genetic testing in adults at risk for Huntington disease: the prospective Huntington at-risk observational study (PHAROS). *Clinical Genetics*, 91, 824-831.
- Timman, R., Roos, R., Maat-Kievit, A., & Tibben A. (2004). Adverse effects of predictive testing for Huntington disease underestimated: Long-term effects 7–10 years after the test. *Health Psychology*, 23, 189-197.