Le conseil génétique en psychiatrie

■ **A. Malafosse**

Département de psychiatrie, Hôpitaux Universitaires de Genève

Summary

Malafosse A. [Genetic counselling in psychiatry.] Schweiz Arch Neurol Psychiatr 2006;157:355–8.

There are several lines of evidence supporting the role of genetic factors in major psychiatric disorders. The evidence is mainly provided by family and twin studies. These have documented the familiality of disorders such as autism, schizophrenia, bipolar disorder or major depression. These data are relevant in providing information about familial risk of illness. Nevertheless, the available information is still limited and this probably justifies the little attention paid to genetic counselling for psychiatric disorders. However, probably related to the recent "high profile" of genetics, clinicians are now confronted with questions from patients and their families regarding risks of disorders for themselves and/or their relatives. Despite the difficulty to precise the risk of recurrence for psychiatric disorders and since having a family history of the disorder is currently the best predictor for the development of these disorders, it is noteworthy that the American Psychiatric Association guidelines for the treatment of bipolar disorder suggest that genetic counselling is helpful for patients who are considering having children. In the coming years the expected identification of susceptibility genes for psychiatric disorders may bring new opportunities and expectations from patients and families for the clinical translation of research findings in psychiatric genetics. We review evidence for possible increasing demand for genetic counselling, particularly if specific genes related to psychiatric disorders are identified. We also explore both the potential role of genetic counselling for psychiatric disorders and the issues involved in conveying genetic information in the clinical setting. The psychiatry genetics is currently in its infancy, but with accelerating advances in understanding the genetic basis of psychiatric disorders, psychiatrists will certainly be called upon to incorporate genetic information into clinical practice.

Keywords: genetic counselling; psychiatric disorders; psychiatry genetics

Correspondance:
Pr Alain Malafosse
Service de neuropsychiatrie
Hôpital Belle Idée
2, chemin du Petit-Bel-Air
CH-1225 Chêne-Bourg
e-mail: alain.malafosse@hcuge.ch

A plusieurs titres la génétique est une sœur jumelle de la psychiatrie. L'un des principaux est historique: dès les premiers travaux d'E. Kraepelin l'un de ses élèves, le suisse Ernst Rudin, fut le précurseur des études familiales de la schizophrénie. Ses données ont joué un rôle majeur dans l'établissement des classifications successives établies par E. Kraepelin.

Par la suite, l'étude des affections psychiatriques ont grandement contribué au développement des statistiques en génétique des populations, et, inversement l'utilisation de ces méthodes, telles que les études de jumeaux et d'adoption, ont permit de démontrer le rôle des facteurs génétiques dans la vulnérabilité à ces affections. Il est ainsi actuellement établi que ces facteurs génétiques jouent un rôle dans la plupart, sinon dans toutes les troubles psychiatriques. Plus récemment, de nombreuses données sont aussi venu supporter l'hypothèse que des facteurs génétiques ont aussi une influence sur les différences individuelles de comportement et de personnalité pouvant entraîner une plus grande sensibilité aux risques liés à l'environnement.

Depuis une vingtaine d'années, et plus encore depuis que la cartographie du génome humain a été complétée, il existe un grand espoir que ces gènes de vulnérabilité aux affections psychiatriques, ainsi que ceux influençant les différences individuelles de comportement et de personnalité, seront identifiés. Les progrès de la génétique moléculaire et des statistiques génétiques ont déjà permit l'identification de centaines de gènes res-

ponsables de maladies à hérédité mendélienne, et aussi, plus récemment, contribuant à la survenue de maladies communes telles que les démences, le diabète ou les maladies cardio-vasculaires. Les avancées en psychiatrie sont, à ce jour, beaucoup plus modestes, mais tout indique que ce ne devrait plus être le cas très longtemps.

Ce qui est attendu de l'identification des gènes de susceptibilité en psychiatrie est:

- de mettre au point des tests qui faciliteront le diagnostic, en simplifiant par exemple la distinction entre les troubles de l'humeur et la schizophrénie, dont les manifestations cliniques sont souvent peu spécifiques, surtout en début d'évolution;
- de comprendre, par l'étude de la fonction de ces gènes, les mécanismes étiologiques exacts menant aux troubles psychiatriques ainsi que le rôle de facteurs environnementaux sur lesquels on pourrait éventuellement intervenir pour prévenir la survenue de la maladie;
- d'élaborer ainsi des traitements agissant sur des processus plus spécifiques à chaque trouble, voir à chaque patient;
- de distinguer les diverses maladies actuellement regroupées dans chacun des syndromes psychiatriques, chacune de ces maladies ayant possiblement une physiopathologie, un mode de transmission, un pronostic et un traitement qui lui seront spécifiques;
- de procéder à un conseil génétique plus précis.

Le conseil génétique en psychiatrie présente des caractéristiques communes au conseil génétique en général, que nous rappellerons brièvement dans un premier temps. Il présente cependant quelques spécificités au premier rang desquelles sont celles d'ordre éthique. En effet, même si l'on est loin de disposer des connaissances biologiques utilisables à des fins de conseil génétique, il est indispensable de mener dès maintenant une réflexion sur l'utilisation que la société entendra faire de celles-ci dans un domaine qui touche aux fonctions les plus élevées de l'être humain. Définir la frontière entre l'utile, à des fins de prévention de troubles aussi dramatiques que la schizophrénie, et le dangereux sera l'affaire de tous. Cet article souligne seulement certains aspects qui sont développés dans un ouvrage auquel le lecteur intéressé pourra se référer pour plus de précisions [1].

Des facteurs génétiques participent à l'étiologie des troubles psychiatriques

L'observation d'une agrégation familiale constitue un premier indice de l'influence génétique en psychiatrie. Ainsi a-t-on observé cette agrégation familiale dans tous les troubles psychiatriques étudiés à ce jour. Par exemple, le risque de schizophrénie est 10 fois plus élevé chez les parents de premier degré de personnes schizophrènes et 14 fois plus chez ceux de patients bipolaires, que dans le reste de la population. Cependant, les études familiales ne permettent pas de déterminer si l'agrégation familiale est d'origine génétique ou environnementale. Ce sont les études d'adoption et de jumeaux, développées au court du siècle précédent qui ont permit de préciser le rôle de chacun.

En psychiatrie, les études de jumeaux et d'adoption révèlent que la transmission familiale est d'origine essentiellement génétique pour la majorité des troubles psychiatriques et des traits psychologiques étudiés à ce jour. Il y a donc très peu de preuves que les facteurs environnementaux partagés par les membres d'une famille expliquent une portion significative de l'agrégation familiale.

Cependant, ces mêmes études de jumeaux et d'adoption concluent que les facteurs environnementaux dits «non partagés» ont un rôle significatif dans l'étiologie de ces troubles. En effet, l'importance de ces facteurs environnementaux est suggérée par le fait que, peu importe le trouble psychiatrique, on n'a retrouvé aucune concordance complète chez des jumeaux monozygotes.

L'héritabilité est un paramètre estimé grâce à ces études familiales et de jumeaux. Il est souvent utilisé dans la littérature génétique psychiatrique, mais il est aussi souvent mal interprété. Il est important de préciser que l'héritabilité n'est pas une mesure directe du risque chez les apparentés de personnes souffrant de la maladie. Par exemple, le risque pour les parents de premier degré de personnes souffrant de trouble bipolaire est de 14%, alors que l'héritabilité de ce trouble est de 80%. Ce risque chez les parents de premier degré ne contredit pas l'estimation de l'héritabilité, puisque les parents de premier degré ne partagent que 50% de leurs gènes, et que le risque chez les divers types de parents varie non seulement en fonction de l'héritabilité mais aussi de la prévalence de la maladie.

Spécificité de l'expression des facteurs génétiques

La spécificité des corrélations entre facteurs génétiques et troubles psychiatriques a été et reste débattue. Il s'agit d'une des principales difficultés rencontrées dans l'identification des gènes impliqués.

Les troubles les plus étudiés dans ces domaines sont la schizophrénie et les troubles bipolaires. La spécificité de leur bases génétique est suggérée par le fait que le risque de développer une schizophrénie est plus grand chez les apparentés d'une personne schizophrène que chez les apparentés d'une personne bipolaire, et réciproquement. Cependant, l'épidémiologie génétique suggère aussi une certaine non-spécificité. En effet, certaines études ont observé un risque de troubles de l'humeur légèrement plus élevé chez les apparentés de personnes schizophrènes qu'au sein de la population générale, quoique le risque de troubles de l'humeur chez les apparentés de personnes schizophrènes soit plus faible que celui des apparentés de personnes souffrant de troubles de l'humeur.

Ce phénomène, que des gènes (ou des combinaisons de gènes) identiques peuvent prendre des expressions variées est appelé pléiotropie. Par exemple, la pléiotropie possible des gènes de susceptibilité à la schizophrénie est ainsi supportée par le risque accru des troubles schizo-affectifs, des troubles schizophréniformes et des troubles de personnalité schizotypique chez les apparentés de personnes schizophrènes.

Cependant, les résultats des études portant sur l'étendue de la pléiotropie varient parfois. Ces imprécisions sont probablement dues en bonne partie à des facteurs méthodologiques complexes, comme le recrutement des proposants au sein de la population générale ou d'une population clinique. Ainsi, il est bien connu que la comorbidité est plus fréquente dans les échantillons cliniques que dans la population générale, car les sujets souffrant simultanément de plus d'un trouble psychiatrique ont une probabilité plus grande de consulter en clinique. A cause de ce phénomène, les études dont les sujets sont recrutés au sein d'une clientèle clinique risquent de révéler une co-agrégation artificielle, et les résultats ainsi obtenus difficilement généralisables.

Récemment, il a été proposé que cette pléiotropie pouvait être expliquée par le fait que les différentes catégories diagnostiques actuellement utilisées sont insuffisamment fiables et que l'identification de sous-entités cliniques – appelés endophénotypes – les constituant, pourrait permettre de montrer une meilleure correspondance entre gène et endophénotype. Un exemple de cette approche est la démonstration d'un déficit d'inhibition auditif, mis en évidence par la technique des potentiels évoqués (onde P50), chez des schizophrènes (70%), des bipolaires (40%) et des apparentés non malades de ces patients (10 à 25%). La prise en compte de cet endophénotype a permit la localisation d'un gène de vulnérabilité sur le chromosome 15 qui est probablement celui codant pour la sous-unité alpha 7 du récepteur nicotinique. L'identification de tels endophénotypes et leur utilisation possible afin de préciser le conseil génétique est une voie de recherche très active actuellement.

Pertinence et fidélité des diagnostics psychiatriques

Il ne peut pas exister de conseil génétique fiable sans établissement d'un diagnostic précis du trouble dont souffre le proposant et, encore plus difficile, de ceux dont ont souffert ou souffrent ses apparentés. Il s'agit là de la difficulté principale dans le conseil génétique en psychiatrie.

Envisager une telle pratique, est impossible si l'on se contente du diagnostic donné à la personne qui consulte. Améliorer la précision de ce diagnostic, en utilisant des entretiens semi-structurés et toutes les sources d'information disponibles, puis confronter ces données et réaliser une évaluation diagnostique à plusieurs spécialistes devraient être une pratique régulière.

D'autres difficultés, qui ne sont pas spécifiques à la psychiatrie, rendent le conseil génétique difficile. L'hétérogénéité génétique – plusieurs gènes peuvent être responsables d'un même phénotype – et la phénocopie – au sein de la même famille un même trouble peut être causé par un gène chez la plupart des apparentés et autre facteur chez d'autres – en sont deux exemples.

Le conseil génétique

Le conseil génétique est une pratique médicale singulière en ce sens qu'elle ne concerne pas qu'un individu, mais sa famille entière, non seulement celle actuellement vivante, mais aussi passée et à venir. Il est impossible ici de développer ce que ceci implique lorsque l'on considère des affections psychiatriques, mais tous les psychiatres ont très probablement effleuré cet aspect dans leur pratique.

Le conseil génétique doit être effectué dans le cadre des pratiques et des connaissances les plus récentes. Or, dans un domaine évoluant aussi rapidement que la psychiatrie génétique, il est difficile pour un psychiatre ou une psychologue de donner les informations les plus adaptées aux spécificités de son patient et de sa famille.

Il reste sans doute encore possible de répondre de manière évasive à des préoccupations concernant le caractère familial voir génétique d'une

affection psychiatrique. Mais, l'influence des media, et, malheureusement aussi parfois, l'exagération de certains chercheurs, rendront les attentes des patients et de leurs proches plus exigeantes dans un avenir proche.

S'appuyer sur des connaissances générales pour essayer de répondre à de telles attentes peut s'avérer contre-productif. Par exemple, dire à un patient bipolaire que le principal facteur de risque est le risque génétique et qu'il existe un risque relatif multiplié par 14 pour ses proches de premier degré (par exemple ses enfants) de développer un trouble bipolaire peut être très traumatisant. Préciser ce risque, selon la structure familiale et l'importance de l'agrégation familiale du trouble est en fait indispensable pour donner une information et un conseil pertinent.

Enfin, sous peu, les données issues d'études épidémiologiques combinant données génétiques et environnementales, dont les premiers résultats commencent à être publiées [2, 3], rendront le conseil génétique en psychiatrique encore plus complexe. Se posera alors la question de savoir comment et par qui le donner.

Après quelques années difficiles, essentiellement dues à l'inadéquation entre les moyens mis dans ce domaine et l'ampleur de la complexité génétique des affections psychiatriques, des avancées significatives ont été réalisées ces dernières années. Il est temps d'envisager en parallèle comment les patients psychiatriques et leurs familles pourront enfin pleinement profiter des progrès de la génétique.

Références

1 Malafosse A. Le conseil génétique en psychiatrie. Paris: Doin; 2000.

2 Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. Science 2002;297:851–4.

3 Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. Science 2003;301:386–9.