

# SLA ET GÉNÉTIQUE

Bien que les chercheurs tentent toujours de comprendre les causes exactes de la SLA, il est généralement reconnu que l'affection évolue en raison de multiples facteurs de risque différents, certains étant génétiques et d'autres environnementaux. Cette relation complexe entre la prédisposition génétique et les facteurs de risque associés au mode de vie est encore mal comprise, mais des progrès considérables sont réalisés chaque année.

On constate qu'environ 10 % des personnes qui sont atteintes de SLA ont des antécédents familiaux de l'affection. Dans ces cas, un changement dans le code génétique, nommé mutation ou variant, hérité d'un parent cause la maladie. Cette forme de SLA est traditionnellement appelée « SLA familiale » et, dans certains cas, les personnes atteintes présentent un historique partagé de démence frontotemporale. Pour les 90 % des personnes atteintes de SLA sans antécédents familiaux, traditionnellement appelée « SLA sporadique », on estime que plus de 10 % des cas sont causés par des gènes connus. La SLA familiale et la SLA sporadique présentent les mêmes signes et symptômes généraux et sont impossibles à distinguer cliniquement.

## SLA FAMILIALE

Dans les cas de la SLA familiale, une mutation génétique héritée est la cause de la maladie. De nombreuses mutations génétiques différentes sont associées à la SLA, et toutes les familles touchées n'ont pas une seule et même mutation comme source de l'affection. On n'a pas encore découvert de mutation dans environ le tiers des cas de SLA héréditaire.

Certaines mutations génétiques sont associées avec une forte probabilité qu'une personne présente des symptômes de SLA, alors que d'autres n'entraîneront pas la manifestation de la maladie dans le cas de toutes les personnes porteuses. Il s'agit ici d'un phénomène nommé pénétrance. Certaines mutations sont également liées à des symptômes ou à des taux de progression de la maladie donnés. En outre, il est probable que le mode de vie et les facteurs de risque environnementaux jouent un certain rôle dans la façon et le moment où la SLA se

manifeste chez les personnes porteuses d'une mutation héréditaire. Il est important de noter que bon nombre des mutations connues sont encore mal comprises et que seules les plus courantes sont étayées par une solide base de connaissances.

## SLA SPORADIQUE

La cause de la plupart des cas de SLA sporadique est inconnue, bien qu'il soit tout de même possible que le bagage génétique ait une incidence dans un nombre considérable d'instances. Plutôt qu'une mutation génétique unique, il est probable qu'il y ait une susceptibilité génétique complexe, que les chercheurs n'ont pas encore saisie.

On se rend de plus en plus compte que bon nombre de cas de SLA sporadique peuvent être associés à des mutations génétiques, même si la personne atteinte ne présente pas d'antécédents familiaux de la maladie. Ce type

d'affection peut aussi se présenter en raison d'une mutation survenant spontanément pour la première fois ou d'une mutation héréditaire associée à la SLA chez une personne dont

les antécédents familiaux sont insuffisants ou inconnus. Dans les deux cas, la mutation pourrait être transmise aux descendants.



SLA familiale	SLA sporadique
<ul style="list-style-type: none"><li>• De 5 à 10 % des cas*</li><li>• Affection causée par des mutations génétiques</li><li>• Les mutations peuvent être transmises ou nouvelles</li><li>• Certaines mutations sont associées à un taux de progression très rapide ou très lent de la maladie</li><li>• Dans la plupart des cas, on peut retracer des antécédents familiaux de SLA. Certaines mutations sont associées à des antécédents familiaux de divers symptômes, comme la démence</li><li>• Dans la plupart des cas, chaque enfant d'une personne atteinte de SLA familiale a une chance sur deux d'être porteur de la mutation</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• De 90 à 95 % des cas*</li><li>• &gt; 10 % des cas s'expliquent par des mutations génétiques connues*</li><li>• S'il est déterminé qu'une mutation génétique cause la maladie, elle peut survenir pour la première fois ou être héréditaire</li><li>• Il n'y a habituellement pas d'antécédents familiaux de SLA; il y a cependant plusieurs raisons pour lesquelles ceux-ci pourraient ne pas avoir été relevés</li><li>• Si aucune cause génétique n'est décelée, les parents au premier degré de personnes atteintes de SLA sporadique ont ~1 % de risque de contracter l'affection</li></ul>

\*Pourcentages fondés sur des études réalisées principalement sur des populations de descendance européenne.

## DEVRAIS-JE PASSER UN TEST GÉNÉTIQUE?

En tant que personne aux prises avec la SLA ou que parente ou parent d'une telle personne, vous pourriez avoir des sentiments partagés à savoir si vous devriez passer un test génétique.

Parlez avec votre neurologue ou une clinicienne experte ou un clinicien expert en SLA, qui peut vous aider à décider si un test de dépistage génétique vous convient. Votre neurologue pourrait être en mesure de vous aiguiller vers une conseillère ou un conseiller génétique qui recueillera vos antécédents médicaux et familiaux détaillés et vous parlera de l'incidence d'un test génétique. Ce sera toujours à vous de décider de passer un test ou non.

Il est important de noter que beaucoup des mutations génétiques associées à la SLA n'ont pas fait l'objet de suffisamment de recherche et qu'on ne dispose pas d'assez d'information pour comprendre leurs répercussions sur une personne. Certains médecins peuvent hésiter à proposer un test de dépistage génétique en raison de l'inconfort qu'elles ou qu'ils ressentent du fait de leur incapacité à offrir un soutien intégral pour faciliter la compréhension d'un résultat complexe. Toutefois, comme des mutations associées à la SLA ont été cernées dans des cas apparemment sporadiques de la maladie, et qu'on procède actuellement à des essais cliniques sur des thérapies qui ciblent ces mutations, bon nombre d'expertes et d'experts prônent l'administration généralisée des tests génétiques accompagnés de séances de consultation génétique. La disponibilité des tests génétiques et des séances de consultation génétique varie d'une région à une autre. Il est donc important de noter que les pratiques de dépistage génétique de la SLA évoluent rapidement, mais qu'elles ne sont pas encore suffisantes pour répondre aux besoins de la population.

Le test génétique n'est pas recommandé pour les personnes de moins de 18 ans, puisqu'elles ne peuvent pas donner leur plein consentement.

Si vous êtes une parente ou un parent par le sang d'une personne atteinte de SLA porteuse d'une mutation causale, vous pourriez être admissible à un test génétique. On nomme dépistage présymptomatique le test génétique effectué dans le cas d'une personne qui risque de contracter une affection, mais qui ne présente aucun symptôme. Le dépistage présymptomatique nécessite des séances intensives de consultation génétique. Des recherches supplémentaires sont nécessaires dans ce domaine.

<b>Raisons pour lesquelles une personne pourrait vouloir passer un test</b>	<b>Raisons pour lesquelles une personne pourrait ne pas vouloir passer un test</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Aider à la prise de décisions concernant la planification familiale</li> <li>● Prendre les devants au sujet de sa santé (p. ex. obtenir un diagnostic précoce)</li> <li>● Se donner le temps de s'adapter à l'idée qu'elle pourrait contracter la SLA</li> <li>● Diminuer l'anxiété si elle apprend qu'elle n'est pas porteuse de la mutation</li> <li>● Déterminer de façon proactive son statut génétique en prévision d'essais thérapeutiques futurs et contribuer à la recherche pour améliorer la compréhension de la SLA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Elle peut avoir de la difficulté à vivre en sachant qu'elle pourrait souffrir de la maladie dans un avenir proche</li> <li>● Cela pourrait provoquer des tensions avec d'autres membres de la famille qui ne voudraient pas connaître le statut génétique de la personne</li> <li>● Son statut génétique pourrait accidentellement révéler le statut d'un autre membre de sa famille (p. ex. si une personne veut passer le test, mais que sa parente ou son parent ne le veut pas)</li> <li>● Éviter la culpabilité de transmettre la maladie à ses enfants ou de recevoir un résultat négatif alors que d'autres membres sont positifs</li> </ul>

## ORIENTATIONS FUTURES

La recherche en génétique est une partie importante de la recherche sur la SLA. Les chercheurs utilisent souvent des animaux génétiquement modifiés comme modèles de la SLA, pour comprendre la maladie et tester de nouveaux traitements potentiels.



Alors que le nombre de mutations génétiques associées à la SLA ne cesse d'augmenter, il y a en parallèle une compréhension accrue du rôle que joue la génétique dans l'augmentation du risque, le type de symptômes qu'une personne présente ou la façon dont sa maladie évolue, sans que la cause de la SLA de cette personne soit directement associée à une mutation. Une compréhension accrue du rôle que joue la génétique dans la SLA donne de l'information essentielle à la compréhension du spectre de l'affection dans son ensemble.

De nombreux traitements sont en cours d'élaboration pour les formes génétiques de la SLA. Certains commencent à peine à faire l'objet d'essais cliniques, alors que d'autres sont rendus beaucoup plus loin dans le processus et que des données préliminaires ont été obtenues. Une cible très précise ayant été déterminée, ces types de traitements offrent de l'espoir considérable dans un proche avenir.



Passez faire un tour sur la chaîne YouTube de SLA Canada pour visionner un webinaire (en anglais) sur la SLA et la génétique à l'adresse :

[https://www.youtube.com/watch?v=LegL2d\\_d4z4](https://www.youtube.com/watch?v=LegL2d_d4z4)

### SACHEZ QUE NOUS SOMMES LÀ POUR VOUS AIDER

La Société canadienne de la SLA peut offrir des services de soutien, de l'équipement et des cliniques de la SLA aux personnes et aux familles qui vivent avec la SLA en Ontario. Nous investissons aussi dans les recherches les plus prometteuses au Canada en matière de SLA, faisons valoir, auprès du fédéral et des provinces, les droits des personnes touchées par cette maladie et fournissons à ces dernières des renseignements visant à les autonomiser. Obtenez plus d'info à [www.als.ca](http://www.als.ca), où vous trouverez aussi des ressources additionnelles dans la section « Qu'est-ce que la SLA? »

Si vous vivez à l'extérieur de l'Ontario, veuillez communiquer avec votre société de la SLA provinciale pour obtenir de l'information sur le soutien offert dans votre région.

### Références

Tous ces renseignements et beaucoup d'autres peuvent être tirés des manuscrits libres d'accès et évalués par les pairs suivants (en anglais) :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25300936/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34974309/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30045958/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34343141/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35020823/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28159885/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35027459/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28159885/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32497448/>

Merci à Kristiana Salmon, gestionnaire des programmes nationaux pour la SLA génétique à l'Institut neurologique de Montréal, pour son apport à la présente fiche de renseignements.